

Univerzita Karlova

1. lékařská fakulta

Studijní program: Biomedicína

Studijní obor: Preventivní medicína



MUDr. Helena Velická

Vliv znečištění ovzduší na projevy astmatu

The effect of air pollution on the incidence of asthma symptoms

Disertační práce

Školitel: Prof. MUDr. Stanislav Štípek, DrSc.

Praha, 2016

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem disertační práci zpracovala samostatně a že jsem řádně uvedla a citovala všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 5. 10. 2016

HELENA VELICKÁ

Identifikační záznam:

VELICKÁ, Helena. *Vliv znečištění ovzduší na projevy astmatu. [The effect of air pollution on the incidence of asthma symptoms]*. Praha, 2016. 81 s., 7 příloh. Disertační práce (Ph.D.). Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta, Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky. Školitel: Prof. MUDr. Stanislav Štípek, DrSc.

PODĚKOVÁNÍ

Děkuji svému školiteli prof. Stanislavu Štípkovi za laskavé vedení práce a neustálou podporu. Dále děkuji svému domovskému pracovišti, Státnímu zdravotnímu ústavu, za možnost pracovat na projektu „Hodnocení vlivu krátkodobých změn koncentrací vybraných znečišťujících látek v ovzduší na zhoršení zdravotního stavu astmatiků v Ostravě“, od jeho počátků až do současnosti. Studie byla podpořena grantem IGA MZ ČR NT 14608-3/2013.

Za cenné odborné rady děkuji prof. Ninu Künzlimu (Swiss TPH, Basilej) a prof. Beatě Ritz (UCLA Los Angeles, USA). Prof. Annettě Peters a Dr. Regině Hampel (Helmholtz Zentrum, Mnichov) děkuji za konzultaci, v rámci níž mi poskytly nasměrování i řadu varování, čímž mi ušetřily mnoho neúčelné práce. Zcela nepostradatelné byly konzultace u Dr. Mariana Rybáře, jehož uvedení do programu R mi umožnilo tento program zvládnout v rozmezí, abych byla schopna samostatných výpočtů, jež jsou základem této předkládané práce.

Své rodině i všem přátelům, kteří při mně neochvějně stáli, byli mi oporou a dodávali mi odvahu, ze srdce děkuji.

Souhrn

Disertační práce byla zaměřena na otázku, jaký vliv mají krátkodobé změny koncentrací znečišťujících látek venkovního ovzduší na zhoršení zdravotního stavu astmatických pacientů.

Respirační příznaky a další obtíže 147 dětí (věk 6 - 18 let) a 304 dospělých (věk 19 - 62 let) s potvrzenou diagnosou astmatu byly sledovány deníkovou formou po dobu čtyř měsíců topné sezóny (listopad 2013 až únor 2014) v Ostravě, průmyslovém městě zatíženém značným znečištěním ovzduší. Adresy bydliště a školy/pracoviště všech respondentů byly digitalizovány a propojeny s částečně zhlazenými mapami 24-hodinových koncentrací PM_{10} , NO_2 a SO_2 . Expozice respondentů jednotlivým škodlivinám byly vypočítány za den individuálně, s přihlédnutím k režimu dne. Pro statistické analýzy byly použity generalizované aditivní modely (GAM), síla asociace byla vyjádřena jako poměr šancí (OR) nárůstu respiračních obtíží při zvýšení průměrné 24-hodinové expozice dané škodlivině o $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ v den expozice (lag 0), a dále byl hodnocen oddálený efekt expozice v předchozích dnech, a to jak jednotlivě (lag 1-5), tak pomocí klouzavých průměrů expozice za 1-5 dní.

Byly zjištěny významné asociace mezi zvýšením denní i několikadenní expozice škodlivinám ve venkovním ovzduší a výskytem astmatických příznaků a dalších obtíží dětí i dospělých.

Summary

The aim of the thesis was to establish the effect of short-term ambient air pollutant concentration changes on asthma exacerbation and symptom variability.

The study concerned 147 child patients (age 6 - 18 years) and 304 adult patients (age 19 - 62 years) with confirmed diagnosis of asthma. Their respiratory symptoms and other complaints were recorded in diaries during the heating season (November 2013 - February 2014) in the high-polluted industrial city of Ostrava, Czech Republic. The concentrations of PM_{10} , NO_2 and SO_2 were measured and provided as smoothed daily maps. GPS coordinates of two addresses of each respondent (the residence and the school/work) were linked with the maps and 24-hour exposure of the respondents to each pollutant was determined, regarding the individuals' daily pattern. The relationships between exposures and health effects were analyzed using Generalized Additive Models (GAM) and expressed as odds ratios per $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ increase in the mean 24-hour exposure at the same day, and also in lag days (1-5), both separately and as moving averages (1-5).

Significant associations were found between increase of one- to several days exposure to air pollutants and asthma symptom incidence both in children and adults.

OBSAH

1. Úvod	7
1.1 Astma bronchiale - příznaky, diagnosa a léčba	8
1.2 Sledované znečišťující látky v ovzduší: jejich zdroje a účinky	13
1.3 Studie vlivu znečištění ovzduší na zhoršení astmatu	16
a) ve světě	16
b) studie na území ČR	18
1.4 Metodické poznámky	19
2. Hypotézy a cíle práce	26
3. Studie Astma v Ostravě	27
3.1 Materiál a metodika	27
3.1.1 Vstup do studie, Dotazník	27
3.1.2 Deník v průběhu studie	28
3.1.3 Odhad expozice	30
3.1.4 Statistické zpracování	33
3.2 Výsledky	38
3.2.1 Popisné výsledky	38
3.2.2 Výsledky modelů	44
3.2.2.1 Grafická část: znázornění efektu v den expozice	44
3.2.2.2 Vlastní analytická část: výsledky výpočtů	46
a) výsledky v dětské kohortě	47
b) výsledky v kohortě dospělých	52
c) asociace výskytu horečky a/nebo virózy a znečištění ovzduší	58
3.3 Diskuse	60
3.3.1 Srovnání dosažených výsledků s literaturou	63
3.3.2 Srovnání dosažených výsledků s předběžnými hypotézami	70
3.3.3 Zhodnocení dosažení cílů práce	70
4. Závěry	71
5. Seznam použitých zkratk	72
6. Literatura a další prameny	74
7. Přílohy	81

1. ÚVOD

Astma bronchiale (dále astma) je nevléčitelná chronická plicní nemoc masového výskytu (postiženo je více než 300 milionů lidí na světě), která je bez adekvátní léčby smrtelná a jejíž prevalence celosvětově roste. V Evropské unii je odhadovaná prevalence astmatu 70 milionů osob (14 %), prevalence v ČR je téměř 8 % celé populace a 12 - 15 % dětí. Astma je nejčastější chronickou nemocí dětského věku (Kašák V. in Kolek V. et al., 2014). Velký počet případů spíše lehčích forem astmatu ve vyspělých zemích je doplněn zatím neodhadnutelně podhodnoceným počtem případů v rozvojových zemích, kde je současně vyšší podíl těžkých a velmi těžkých forem astmatu. Jedná se o komplexní problém s celosvětovým dopadem na veřejné zdravotnictví a stále stoupajícími náklady (Harver, A., Kotses H. (Eds.), 2010).

Astma je neinfekční zánětlivé onemocnění charakteristické zvýšenou reaktivitou na různé stimuly, která vede k bronchiální obstrukci reverzibilní spontánně anebo vlivem terapeutického zásahu. Podstata reakce je zánětlivého typu, v níž je prokázána složka genetická a složka imunitního systému, a také neimunologické mechanismy (Klener, P. (ed.), 2001). Zatímco imunologické mechanismy jsou již z velké části nejen pochopeny, ale i implementovány v léčbě, v současnosti stoupá význam hlubšího pochopení environmentálních determinant (Newman-Taylor A., 1995).

Mezi faktory prostředí patří jak výskyt alergenů v ovzduší, např. pylů a štěrů pylových zrn, tak znečištění ovzduší běžnými škodlivinami (aerosolové částice různých kategorií – rozptýlené pevné látky (particle matter, PM) rozlišované dle velikosti resp. aerodynamického průměru, plynné látky – oxidy dusičitý NO_2 a siřičitý SO_2 , v letních měsících ozón), a to jak z hlediska dlouhodobých koncentrací (ročních průměrů v dané lokalitě), tak z hlediska krátkodobých výkyvů (obvykle se jako krátkodobá koncentrace uvádí její denní průměr). Je nepochybné, že determinanty prostředí ovlivňují jak imunitní systém jedince, tak přímo vývoj astmatu. Výzkum vlivu znečištění ovzduší na astmatické pacienty a z těchto výsledků vycházející kroky na úrovni populační prevence, ať už primární anebo sekundární, jsou možným klíčem k zastavení nepříznivého trendu stoupajícího výskytu choroby.

V předkládané disertační práci se soustředím na téma vlivu krátkodobých změn v koncentracích tří hlavních znečišťujících látek v ovzduší zimního období resp. topné sezóny, a to polétavého prachu (aerosolových částic aerodynamického průměru do $10\text{ }\mu\text{m}$ - PM_{10}), oxidů dusičitého NO_2 a siřičitého SO_2 . V rámci uvedení do problematiky nejprve popíši astma z hlediska diagnosy, typických příznaků, spouštěčů potíží a léčby, a dále nastíním zdroje a obecné účinky sledovaných škodlivin v ovzduší. Poté se budu věnovat přehledu dosavadních studií ovlivnění astmatu škodlivinami venkovního ovzduší. Poslední kapitolou úvodu budou metodické poznámky týkající se technické stránky zkoumání vztahu mezi znečištěním ovzduší a projevy nemoci, vzhledem k experimentální části práce. Ta je založena na studii „Hodnocení vlivu krátkodobých změn koncentrací vybraných znečišťujících látek v ovzduší na zhoršení zdravotního stavu astmatiků v Ostravě“, podpořené grantem IGA MZ ČR NT 14608-3/2013 v letech 2013-2015. Vzhledem k tomu, že ve světové literatuře je vztah mezi krátkodobými změnami koncentrací znečišťujících látek v ovzduší a zhoršením projevů astmatu již potvrzen, bylo lze očekávat, že v oblasti tak extrémně zatížené, jako je Ostravsko, bude tato asociace silná. Jedná se o první studii krátkodobých změn znečištění ovzduší ve vztahu k astmatu, jež byla provedena na Ostravsku.

1.1 Astma bronchiale – příznaky, diagnosa a léčba

Diagnosa astmatu se opírá o typické příznaky, průběh nemoci resp. anamnézu včetně rodinné, výsledky funkčního vyšetření plic a doplňková vyšetření. Příznaky charakteristické pro astma jsou stavy dušnosti provázené pískoty a pocitem tíhy či sevření na hrudi, a dále dráždivým kašlem, který však v některých případech může být dominujícím příznakem. Obtíže se často objevují v noci či nad ránem (Kašák V. in Kolek V. et al., 2014).

U astmatu se anamnesticky zjišťují tzv. spouštěče obtíží, což bývají nejčastěji alergenů (včetně profesionálních) a vedle nich nespecifické stimuly (chladný vzduch, tělesná námaha, hyperventilace, znečištění ovzduší (prach, smog, cigaretový kouř), respirační infekce, emoční podněty (stres, ale i pozitivní silné emoce a smích). Vystavení spouštěčům vede k akutním příznakům astmatu s projevy bronchokonstrikce, edému (otoku ve tkáních), zvýšené mukosní sekreci a kašli (Češka R. et al., 2015).

Výskyt alergie v anamnéze osobní i rodinné je predisponujícím faktorem pro vznik astmatu. (Pohunek P., Svobodová T., 2013). Z epidemiologického hlediska se astma a alergie, především alergická rýma, často vyskytují společně, resp. jsou projevem téhož systémového alergického onemocnění. Podstatou alergické rýmy je IgE mediovaný zánět nosní sliznice po kontaktu s alergenem, tedy stejný typ zánětu, který je podstatou alergického typu astmatu. Podle doporučení globální iniciativy ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma), jak jsou prezentovány v impozantním reportu opřeném o 2241 zdrojů, je nutné aktivně vyhledávat a léčit projevy druhé noseologické jednotky, protože se navzájem ovlivňují. Z léčebného působení na jednu z nich pacient profituje i z hlediska celkového nastavení a projevů druhé choroby (ARIA, 2008). Při zjišťování alergického terénu jsou významné potravinové alergie a výskyt atopické dermatitidy (dětský ekzém). V rámci úvah o pylových alergiích je obvyklé uvažovat jejich sezónnost, s ohledem na údobí kvetení konkrétní rostliny, nicméně výskyt štěpů pylových zrn, které také mohou být alergenem, byl prokázán ve vzorcích městského prachu i v zimním období (Sázelová P. et al., 2003).

Při funkčním vyšetření plic se hodnoty pacienta porovnávají s tzv. náležitými hodnotami, které v ČR vycházejí z průměrů evropské populace a jsou vztaheny k pacientově výšce, váze, pohlaví, věku a etnickému původu. Základem funkční diagnostiky je spirometrické vyšetření metodou křivky průtok-objem a průkaz bronchiální obstrukce se stanovením její reverzibility a variability. Při spirometrickém vyšetření se orientujeme především podle hodnot celkového dechového objemu (vitální kapacity, VC), usilovné (forsírované) vitální kapacity (FVC) a objemu usilovně vydechnutého vzduchu za první sekundu (FEV_1). Jeho pokles je mírou obstrukce, ať už je hodnocen samostatně anebo v rámci Tiffeneauova indexu, což je poměr mezi FEV_1 a FVC. Bronchiální reaktivita (hyperreaktivita) a reverzibilita obstrukce je testována bronchomotorickými testy (bronchokonstrikčním a bronchodilatačním, s použitím inhalačních farmak). Její variabilitu lze monitorovat pomocí opakovaného měření vrcholového výdechového průtoku (peak expiratory flow, PEF). Diurnální variabilita $PEF > 20\%$ svědčí pro diagnosu astmatu, nicméně v lékařských učebnicích se již objevuje zpřísnění hranice normální diurnální variability až na 8% (Kašák V. in Kolek V. et al., 2014).

Bronchomotorické testy dokumentují úroveň bronchiální reaktivity nezávisle na intenzitě zánětu, ve své podstatě je však astma především zánětlivé onemocnění, často jako součást systémového alergického onemocnění. Alergické projevy vznikají na podkladě abnormální reakce imunitního systému na nejrůznější podněty, která je predominantně mediována lymfocyty typu Th2 a vede k tvorbě IgE protilátek a zapojení eosinofilních granulocytů a žírných buněk jako hlavních výkonných buněk. U astmatu k této specifické reakci zánětlivého typu dochází ve stěně průdušek, což vede i k jejich strukturálním změnám. (Pohunek P., Svobodová T., 2013).

Pro určení fenotypu astmatu jsou užitečná vyšetření znaků zánětu a krevních subpopulací. Pro eosinofilní typ astmatického zánětu je typický vyšší podíl eosinofilů v krevním obrazu i jejich absolutní celkový počet, koncentrace sérového eosinofilního kationického proteinu ECP nad 15 µg/l a zvýšená či vysoká koncentrace oxidu dusnatého ve vydechaném vzduchu (FeNO nad 35 resp. nad 55 ppb). Podrobnější výsledky může přinést analýza indukovaného sputa a vzorku získaného bronchoalveolární laváží (BAL) v rámci bronchoskopického vyšetření, kdy lze také odebrat biopsii bronchiální sliznice (zásadně před provedením BAL).

K detekci senzibilizace k určitému alergenů se používají kožní prick testy, kdy se přes kapku roztoku obsahujícího daný alergen provede jemné poškození povrchové vrstvy kůže (nekrvavé poškrábání) kopyčkou; tím je látka aplikována intradermálně. Stejný téměř nebolestivý postup se provede rovněž s pozitivní a negativní kontrolou. Výsledky se odečítají za 15-20 minut, přičemž se hodnotí velikost intradermálního pupenu a okolního erytému; za pozitivní je považován pupen o průměru ≥ 3 mm. Základní testovací řadu, tvořenou pyly (směs trav, břízovité, ambrozie a pelyněk), roztoči domácího prachu (*Dermatophagoides pteronyssinus* a *farinae*), epitelii domácího zvířata (kočka, pes), vzdušnými plísněmi (*Alternaria*, *Cladosporium*) a negativní a pozitivní kontrolou, lze rozšířit o další druhy pylů, hmyzí jedy (včela, vosa), jinou zvířecí srst (kůň, morče, křeček), šváby, latex, potraviny anebo léky. Jakkoliv je toto relativně jednoduché vyšetření rozšířené a je považováno za zlatý standard, jeho interpretace není triviální, neboť alergen vyvolávající pozitivní reakci nemusí být alergenem kauzálním. Kromě toho negativní výsledky mohou být snadno způsobeny užíváním řady léků včetně běžně užívaných antiastmatik; mezi odborníky probíhá debata na téma určení potřebné doby vysazení této léčby před plánovaným vyšetřením (Petrů, V., 2014)

Test kontroly astmatu

Pro zmapování stupně nemoci a úspěšnosti jejího zvládnutí pomocí léčby byl vytvořen jednoduchý dotazník určený k subjektivnímu vyplnění pacientem, Test kontroly astmatu, uvedený v širší povědomí v prvních letech tohoto milénia (Nathan R.A. et al., 2004, Sorkness C.A. et al., 2004, Schatz M. et al., 2006). Vzápětí byl převezen do češtiny a představen české odborné veřejnosti (Vondra V. et al., 2006). Test kontroly astmatu se rychle stal oblíbeným mezi lékaři, jeho validita již byla mnohokrát ověřena (nově např. Gurková E., Popelková P., 2015).

Test kontroly astmatu sestává z pěti otázek; pacient může získat celkem 5 až 25 bodů. Plný počet bodů znamená úplnou kontrolu astmatu, 20-24 bodů částečnou kontrolu a 5-19 bodů nedostatečnou kontrolu astmatu. Běžně užívanou verzi testu je možno si prohlédnout jako Přílohu 1 této práce.

Klasifikace astmatu

Klasifikace astmatu do čtyř stupňů dle tíže, kterou donedávna (do roku 2012) využívala Global Initiative for Asthma (GINA) a podle ní lékaři v ČR, s ohledem na Doporučené postupy České pneumologické a ftizeologické společnosti (DP ČFPS) a České společnosti alergologie a klinické imunologie (ČSAKI), byla intermitentní astma (GINA I), lehké persistující astma (GINA II), středně těžké persistující astma (GINA III) a těžké persistující astma (GINA IV). Je založena na výskytu příznaků a funkčním vyšetření plic (FEV_1 a PEF) a vyhovuje především při prvním kontaktu s dosud neléčeným pacientem. Léčbou se pochopitelně obraz choroby mění; cílem léčby je udržet nemoc v tíži maximálně odpovídající astmatu intermitentnímu. Proto bylo vytvořeno kombinované hodnocení závažnosti, které bralo v úvahu i stupeň léčby potřebný k uvedení nemoci pod kontrolu, bylo však používáno jen po přechodnou dobu (Pohunek P., Svobodová T., 2013).

V současnosti je preferována klasifikace astmatu podle úrovně klinické kontroly, přičemž její tři stupně („astma pod kontrolou“, „pod částečnou kontrolou“ a „pod nedostatečnou kontrolou“) jsou kombinovány s původní klasifikací astmatu dle tíže. Do schématu navíc vstupuje i určení fenotypu: eosinofilní a alergický typ, eosinofilní a nealergický typ, noneosinofilní a neurčený typ. (Kašák V. in Kolek V. et al., 2014).

Aktuální klasifikace astmatu podle úrovně kontroly a podle výsledků funkčního vyšetření plic, konkrétně porovnání výsledku spirometrie – FEV_1 s náležitými hodnotami a nejlepší dosaženou hodnotou pacienta (podle GINA 2013 a podle DP ČFPS a ČSAKI 2014 in: Česka R. et al., 2015) a podle přítomnosti alergie a eosinofilie (fenotypická klasifikace astmatu podle Teřla, 2009 in: Kolek V. et al., 2014, případně v pozměněné podobě in: Česka R. et al., 2015) plně reflektuje úvahy lékaře nad výsledky konkrétního pacienta a umožňuje nastavení optimální terapie.

Rozdělení schématu do více tabulek není náhodné: odpovídá míře složitosti noseologické jednotky, která historicky zahrnuje různorodé projevy s ještě pestřejší kauzalitou. Současné pokusy o strukturalizaci klasifikace astmatu jsou souhlasné s moderním směrem individualizace přístupu k pacientům, jež je nutná zejména s ohledem na volbu léčby s minimalizací nežádoucích účinků, nicméně orientace i z pohledu prakticky klinického je stále obtížnější, také proto, že mezi jednotlivými pracovišti a autory učebnic, vydávaných třeba jen v ročním odstupu, neexistuje ani tak základní shoda, jako v počtu stupňů tíže astmatu: někteří autoři udávají 4 kategorie (odpovídající původním 4 stupňům dle GINA - Kolek V. et al., 2014), jiní preferují rozdělení do 5 kategorií (vyčleňují kromě 4. kategorie (těžké persistující astma) ještě kategorii 5. (problematické těžké astma) - Česka R. et al., 2015). Z praktického hlediska je důležité, že první 4 kategorie jsou vždy shodné.

Je pravděpodobné, že v nejbližších letech dojde k opětovné revizi klasifikace a doufejme sjednocení; v současné době evidentně probíhá živá diskuse u nás i v celosvětovém měřítku. V době přípravy projektu, který je základem této práce, tedy v letech 2012-2013, jsme vycházeli z původní jednoduché klasifikace, která byla srozumitelná spolupracujícím lékařům v Ostravě; studie navíc byla zaměřena jen na astmatické pacienty dvou kategorií dle tíže, a to tíže II a III – persistující astma lehké a středně těžké (bude popsáno v metodice projektu).

Z klinického hlediska je nejpodstatnější předěl mezi intermitentním astmatem (GINA I) a dalšími stupni (persistující astma stupňů II, III a IV), které již vyžadují kontinuální dlouhodobou terapii.

Léčba astmatu

Terapie astmatu je jednak nefarmalogická (režimová opatření) a jednak farmakologická. Podstatou úprav režimu je omezení expozice či zamezení expozici známým spouštěcím faktorům v domácím prostředí (tabákovému kouři, prachu, roztočům a dalším alergenům v domácnosti, například výměna peřin za dutovláknové pokrývky) i v prostředí pracovním (ať už to znamená důsledné používání respirátorů např. při zametání haly po směně anebo změnu zaměstnání u konkrétní osoby), souběžně s racionální životosprávou zahrnující dostatek spánku, pravidelný pohyb přednostně na čerstvém vzduchu, léčebně rehabilitační pobyty u moře či na horách, zdravou pestrá stravu s dostatkem přírodních vitamínů a probiotik, v případě potřeby také psychologickou pomoc (rozhovor o příčinách stresu a nácvik zvládání stresových situací u dospělých, u dětí spíše rodinná terapie).

Prospěšné jsou autorehabilitační techniky k uvolnění pomocných dýchacích svalů, dechová gymnastika a důsledné dbání na správné držení těla. V ČR je díky prof. Václavovi Žilkovi tradice hry na zobcovou flétnu jakožto pomocné metody při léčení astmatu. Při současném rozvíjení psychomotorických schopností dítěte zábavnou formou mimoděk dochází i k posilování dýchacích svalů, nácviku hlubokého bráničního dýchání a plynulého řízeného výdechu, z čehož astmatičtí pacienti významně profitují. Jedná se o metodiku Dr. Meyera M. Markse, objevenou v 50. letech a prezentovanou, po dlouhém váhání a zkoumání efektu, až v roce 1974 na mezinárodním fóru, kde vzbudila nadšení - a následně i u nás u prof. Žilky. Ten později metodu rozvinul a zvolil pro dětské pacienty právě zobcovou flétnu - vzhledem k velmi malému odporu, který hrající musí dechem překonávat. Proto se „léčivá píšťalka“ hodí i pro děti. O svých modifikacích si V. Žilka s M. M. Marksem dopisoval, k osobnímu setkání s ním a se zapálenými kolegy z Mayo Clinic však z politických důvodů nikdy nedošlo. (Tomanová, M., 2008).

Farmakologickou léčbu astmatu je možno rozdělit na podávání úlevových léků, především bronchodilatací, v okamžiku akutní potřeby ke zmírnění či odstranění příznaků, a kontrolujících antiastmatik, která působí protizánětlivě a jsou tedy sekundárně preventivní (Češka R. et al., 2015).

Do skupiny úlevových antiastmatik patří inhalační beta-2-agonisté (β -2 mimetika) s rychlým nástupem účinku (RABA – rapid acting beta agonists, jejichž podskupinou jsou BA s krátkodobým účinkem - SABA – short acting BA) a inhalační anticholinergika (muskarinoví antagonisté) s krátkým účinkem (SAMA). Pro akutní podání u těžkých stavů patří do skupiny úlevových antiastmatik injekční preparáty, konkrétně intravenózně aplikované theofyliny, perorální SABA a systémové kortikosteroidy (SKS).

Do skupiny kontrolujících antiastmatik se řadí inhalační kortikosteroidy (IKS), inhalační beta-2-agonisté s dlouhodobým účinkem (LABA – long acting beta agonists) a ultradlouhodobým účinkem (U-LABA – ultra-long acting beta agonists), antileukotrieny resp. blokátory receptorů pro leukotrieny (LTRA), theofyliny s prodlouženým účinkem, perorální LABA a imunosupresivní léky (včetně SKS). Specifická alergenová imunoterapie (SAIT) a běžnější anti-IgE preparáty patří k nejpokročilejší léčbě astmatu.

Z hlediska komfortu pacientů a usnadnění užívání léků byly v poslední době zavedeny fixní kombinace léčiv, konkrétně IKS a LABA resp. zástupci těchto lékových skupin se stejnou délkou účinku. Sekundárně bylo zjištěno, že synergický efekt obou typů léků umožňuje snížit dávku IKS také díky prodloužení setrvání molekuly IKS na příslušném receptoru, další benefity na molekulární úrovni jsou zkoumány. Při obtížích lze reagovat okamžitým podáním úlevové dávky a zastavit tak rozvoj exacerbace. Od prvního na trh uvedeného preparátu je odvozen název celého režimu, SMART (Symbicort Maintenance And Reliever Therapy, dle Kašáka dnes již spíše Single Maintenance And Reliever Therapy, tedy s poukazem na fakt, že udržovací i úlevová dávka je z hlediska pacienta stejný preparát (Kašák, V., 2015).

Při zahájení léčby je obvykle nutné pacientům (a ještě častěji rodičům dětských pacientů) pomoci překonat obavy z užívání kortikosteroidů, které při inhalační aplikaci správnou technikou (s vypláchnutím úst vodou po provedené inhalaci) poskytují obrovské zlepšení jak aktuálního stavu, tak celkové prognózy onemocnění za minimálních rizik nežádoucích účinků – mnohem nižších než jaké přináší pravidelné systémové (perorální) užívání. „Největším rizikem inhalačních kortikosteroidů je jejich neužívání“, řekl prof. Petr Pohunek v rámci své přednášky na Světovém dni astmatu v Praze (2016). Fobie získané prohlížením internetových fór navštěvovaných laiky jsou ničivé u všech nemocných; u astmatiků složka získané úzkosti přímo ovlivňuje základní chorobu, což při jejím současném neléčení může mít za následek i vážné zhoršení. Rizikům inhalačních kortikoidů věnují lékaři velkou pozornost, odborné články tuto problematiku reflektují, nicméně přiznávají rozpaky z nedostatku potřebných údajů (Mazáková H., 2006, Kapadia C. R. et al., 2016).

S vývojem léčiv stále lépe vstřebatelných se současně zvyšuje riziko systémových nežádoucích účinků kortikosteroidů, třebaže jsou podávány inhalačně. Zásadní negativní ovlivnění hormonálního, kostního a metabolického zdraví pacientů je však spíše vzácné a dochází k němu především při ultravysokých dávkách a navíc při nesprávném provádění inhalace, což jednak vede ke snížení efektu, a proto k dalšímu zvyšování dávek, a zadruhé při opomíjení vyplachování úst po každé aplikaci léku dochází po polknutí k expozici potravinového typu a za nežádoucí efekt inhalačně podaného léku je mylně považován i důsledek jeho gastrointestinálního vstřebání. Každý pacient při zavádění inhalační léčby musí být edukován a jeho pochopení principů použití léku i praktické provedení aplikace by mělo být součástí standardních kontrol; zavedená praxe je taková, že při dobrém efektu léčby se aplikační praxe nezpochybňuje a pacient je edukován obvykle jen při změně inhalačního systému anebo při obtížích z nežádoucích účinků, přičemž dominují nikoliv systémové, ale lokální obtíže, např. infekce ústní dutiny, konkrétně mykotické etiologie (soor); u astmatika jen zřídka upozorňuje na jiné probíhající onemocnění (imunodeficit včetně získaného – AIDS).

Pozitivní efekt inhalačních kortikosteroidů v léčbě astmatu je nesporný a jejich nezastupitelnost nezpochybnitelná – jsou základním lékem k potlačení zánětlivé reakce, jež je podstatou choroby. Je smutným faktem, že obavy rodičů z léčby často dalece převyšují náhled na rizika mnohem zásadnějších faktorů, které navíc mohou sami ovlivnit, především vlastní kouření. Expozice tabákovému kouři, i ve smyslu kouření pasivního, vede k indukci zánětu v bronchiální sliznici a může usnadnit senzibilizaci k alergenům. Navozením oxidačního stresu (tvorba kyslíkových radikálů) vede jak k nitrobuněčným reakcím, tak k oslabení nespecifické imunitní odpovědi

na jiné podněty, včetně infekčních. Kuřáctví je individuálně jednou z nejpodstatnějších příčin bronchiální obstrukce, dokonce je prokázán vliv kouření matky během těhotenství na výskyt časných obstrukčních obtíží dítěte. (Pohunek P., Svobodová T., 2013).

Velmi podobné mechanismy, jako se uplatňují v účincích kouření, jsou podstatou vlivu vnějšího prostředí, konkrétně znečištění venkovního ovzduší, na astmatické pacienty. Třebaže se jedná o účinek bezpochyby mnohem slabší, v našich podmínkách a z hlediska obecné populace, vzhledem k dopadu na celou populaci včetně nekuřácké se rozhodně nejedná o vliv zanedbatelný.

1.2 Sledované znečišťující látky v ovzduší: jejich zdroje a účinky

Aerosolové částice frakce PM_{10}

Pevné částice frakce PM_{10} zahrnují všechny součásti polévatého prachu, jejichž aerodynamický průměr je menší než $10\ \mu m$ (včetně). Jedná se tedy o částice této velikosti i všechny menší, které lze hodnotit zvlášť v dalších frakcích, např. $PM_{2.5}$ nebo PM_1 . Vzhledem k definici velikostí je zřejmé, že se nejedná o určení látky z hlediska chemického složení: jde o směs částic různého původu a rozdílné chemické povahy. V literatuře neexistuje jednotné názvosloví; pojem aerosolové částice zahrnuje i ve vzduchu rozptýlené složky kapalné (Greenfacts, 2016). Někdy jsou uváděny PM_{13} (částice průměrem blízké $10\ \mu m$) a BS (black smoke, částice obsahující uhlík a průměru obvykle $< 5\ \mu m$) (Segala C. et al., 1998).

Zdrojem polévatého prachu jsou kromě přírodních jevů (výbuch sopky, větrné bouře) především zemědělství a spalovací procesy, včetně průmyslových, přičemž zvláštní zátěží je průmysl metalurgický. Dalším významným zdrojem znečištění ovzduší je doprava, a to jak z hlediska nedokonalého spalování paliv, tak z hlediska otěru vozovek, pneumatik a brzdových ložisek, vedle sekundárního znečišťování ovzduší: víření usazeného prachu. Obecně jsou sekundární procesy (manipulace se sypkými materiály např. ve stavebnictví anebo při jejich těžbě – lomy, cementárny, vápenky) nepřehlédnutelným lokálním zdrojem znečištění ovzduší. V jiném smyslu sekundární jsou částice vznikající v atmosféře chemickou reakcí původně plynných složek: např. oxidu siřičitého s amoniakem. (IRZ MZ ČR, 2016).

Zatímco ve venkovských oblastech jsou zdrojem největších polévatých částic v ovzduší okolní pole a nezpevněné cesty, ve městech je prach na ulicích tvořen převážně výše zmíněnými negativními dopady dopravy. Speciální kapitolou jsou topné procesy včetně domácích topenišť a v zimních měsících také posypové materiály, ať už se jedná o sůl či písek. V našich podmínkách není podstatnou součástí polévatého prachu pouštní písek, který je však v epizodách pouštních bouří detekovatelný i v ČR. Vliv domácích topenišť je považován za velmi významný (Houthuijs, D. et al., 2001).

Spalování organických materiálů, ať už topných olejů anebo uhlí, odpadů včetně zemědělských, dřeva reziduálního v rámci biomasy i jako topiva, případně přírodní zdroje (lesní požáry) vedou k produkci aerosolových částic, jejichž chemickou podstatou je z velké části uhlík (saze); přesné chemické složení částic je závislé na spalovaných materiálech (např. při spalování uhlí jsou běžné částice kontaminované sloučeninami síry). Spaliny dieselových motorů tvoří podstatnou součást frakce $PM_{2.5}$ resp. PM_1 – spadají do obou frakcí vzhledem ke svému typickému

aerodynamickému průměru do 100 nm a mohou být zkoumány zvláště ve frakci ultrajemných částic (ultra-fine particles, UFP). Při vysokoteplotních procesech, konkrétně svařování a tavení rud a kovů vznikají částice velikosti okolo 20 nm. Obecně platí, že čím menší částice jsou produkovány, tím déle se v atmosféře udrží (v rozmezí hodiny až týdny) a snáze „cestují“ (od metrových vzdáleností po tisíce kilometrů). (IRZ MZ ČR, 2016).

Průměrné roční koncentrace PM_{10} se v evropských městech pohybují v rozmezí 15 – 60 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, přibližně v 70 % měst jsou však nad 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, což je současně limitní hodnota 24-hodinové koncentrace, která smí být překročena maximálně 35x za rok. Roční imisní limit koncentrace PM_{10} dle Zákona o ochraně ovzduší (201/2012 Sb.) ze dne 2. května 2012 je 40 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Průměrná roční koncentrace naměřená v ulicích evropských měst je 32 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, denní průměr (36. nejvyšší hodnota) 51,8 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. (WHO, 2005).

Z hlediska účinků na člověka je podstatné, že částice atmosférického aerosolu se usazují v dýchacích cestách a plicích, přičemž místo zachytu závisí na jejich velikosti (bude komentováno dále v přehledu již provedených studií). Účinky aerosolových částic na dýchací cesty jsou jednak obecně dráždivé a kromě toho se jedná o specifické účinky uhlíku i kontaminujících příměsí, včetně těžkých kovů a těkavých organických látek. Tyto sloučeniny působí jak lokálně, tak na jiné orgány, po přestupu do krve přes poškozenou plicní sliznici. Malé resp. nejmenší částice – UFP – jsou biologicky nejaktivnější a způsobují řadu buněčných reakcí včetně spuštění kaskády oxidativního stresu (Ufireg, 2014).

Opakovaná resp. dlouhodobá expozice poléťavému prachu je prokázaně spjata se sníženou délkou dožití a zvýšenou mortalitou jak celkovou, tak diferencovaně dle jednotlivých chorob, především plicních a kardiovaskulárních. U chronických onemocnění včetně astmatu a diabetu zvyšuje jejich prevalenci a zhoršuje jejich průběh, při stanovení např. mírou hospitalizovanosti pro dané nemoci. (REVIHAAP, 2013).

Oxid dusičitý NO_2

Dominantním zdrojem oxidu dusičitého (NO_2) jsou antropogenní spalovací procesy, a to především v dopravě. NO_2 vzniká další oxidací ve spalovacích motorech vznikajících jiných oxidů dusíku NO_x , k jejichž produkci dochází oxidací vzdušného dusíku za vysokých teplot. Je označován za typický polutant spjatý s dopravou (Gehring U. et al., 2002, Mann J. K. et al., 2010). Zdrojem NO_2 jsou ovšem i jiné spalovací procesy, včetně domácích, a chemický průmysl. V atmosféře oxidy dusíku rychle reagují. Fotolýzou oxidu dusičitého vzniká přízemní ozón - fotochemický smog.

Městské roční průměrné koncentrace NO_2 v Evropě dosahují hodnot v rozmezí 20 – 90 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, přičemž nad tuto základní hladinu vystupují peaky mnohem vyšších koncentrací dle kolísání ze dne na den i během každého dne; hodinová maxima se pohybují mezi 75 a 1015 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Doporučený limit ročního průměru 40 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ je překračován v řadě evropských měst (WHO, 2005).

Průměr koncentrací NO_2 ve vnitřním prostředí, kde dochází k neodvětrávanému spalování plynu, může převyšovat 200 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ i po několik dní; hodinová maxima mohou dosahovat i 2000 $\mu\text{g}/\text{m}^3$,

a po kratší časové úseky byly naměřeny koncentrace i vyšší. (WHO Air Quality Guidelines for Europe, 2000).

Po rozpuštění ve vodných roztocích a koloidech přítomných v dýchacích cestách mohou oxidy dusíku přestupovat do krve, kde sekundární metabolity, konkrétně dusičnany a dusitany, interferují s přenosem kyslíku krevním barvivem hemoglobinem. (Člověk je však těmto látkám exponován více alimentární cestou včetně pitné vody; následně vznikající nitrosaminy mohou způsobit nitrobuněčné buněčné změny včetně poškození DNA s rizikem nádorového zvratu.) U inhalační expozice je dominantní lokální dráždivý a prozánětlivý účinek podporující vznik astmatu a dalších chronických onemocnění dýchacích cest, např. CHOPN.

Pokusy se zdravými dobrovolníky exponovaných koncentrací vyšší než $4700 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (2,5 ppm) po méně než 2 hodiny v klidu či za mírného cvičení prokázaly snížení plicních funkcí. Bez efektu obvykle byly koncentrace pod $1880 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (1 ppm), u lidí i při pokusech na zvířatech.

Astmatici anebo osoby trpící jinými chronickými respiračními chorobami, např. CHOPN, jsou považováni za citlivější, v některých studiích byl u nich prokázán efekt nižších koncentrací NO_2 na snížení plicních funkcí (FEV1), třeba i při koncentraci $560 \mu\text{g}/\text{m}^3$ po 10 minut cvičení, zatímco v jiné studii ani expozice $7520 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (4 ppm) po 75 minut neměla efekt. Jeden ze závěrů naznačuje, že NO_2 může u astmatiků zvyšovat reaktivitu dýchacích cest na chladný vzduch.

NO_2 zvyšuje bronchiální reaktivitu u zdravých i astmatických subjektů v bronchokonstrikčních pokusech i za koncentrací, které bez použití bronchokonstrikční medikace nevedou ke změnám plicních funkcí; efekt je silnější u osob trpících astmatem. (WHO Air Quality Guidelines for Europe, 2000)

Z hlediska kardiovaskulárních chorob a mortality jak dle jednotlivých noseologických jednotek, tak bez rozlišování konkrétních nemocí jakožto příčin smrti, je prokázán podíl vlivu expozice NO_2 a SO_2 , byť v současných koncentracích představují tyto škodliviny menší riziko než pevné částice. (Jířík V. et al., 2016)

U NO_2 je dokonce zvažována možnost, že nemá vlastní přímý účinek, ale jen podporuje efekt jiných škodlivin, jako například UFPs anebo kovů, polycyklických aromatických uhlovodíků a jiného organického materiálu neseného částicemi. (REVIHAAP, 2013).

Oxid siřičitý SO_2

SO_2 se do atmosféry uvolňuje především spalováním fosilních paliv s obsahem síry. Spolu s oxidy dusíku klesají zpět na zemský povrch v podobě kyselých dešťů. V posledních desetiletích se městské koncentrace SO_2 výrazně snížily díky regulaci emisí a změně v používání paliv. Průměrné roční koncentrace dosahují obvykle $20 - 60 \mu\text{g}/\text{m}^3$ s denními průměry zřídka vyššími než $125 \mu\text{g}/\text{m}^3$, což je 24-hodinový imisní limit dle Zákona o ochraně ovzduší (201/2012 Sb.) ze dne 2. května 2012, který smí být překročen maximálně 3x za rok. Ve větších městech, kde se stále běžně používá uhlí v domácích topeništích anebo dokonce v průmyslu, však koncentrace mohou být i řádově vyšší; nárazově mohou desetiminutové koncentrace dosahovat i $2000 \mu\text{g}/\text{m}^3$, např. při nepříznivých rozptylových podmínkách v oblastech s vícečetnými zdroji, když kouřové vlečky zůstávají v přízemních vrstvách atmosféry. (WHO Air Quality Guidelines for Europe, 2000)

SO₂ působí dráždivě na sliznice oční a dýchacích cest. Informace o okamžitých účincích SO₂ pocházejí především ze studií prováděných na dobrovolnících v uzavřených komorách. Odpověď je rychlá, v řádu minut, přičemž prodloužení expozice nezvyšuje efekt, který spočívá ve snížení FEV₁ a/nebo vitální kapacity, zvýšení odporu dýchacích cest, pocitu krátkého dechu a hvízdavém dýchání. Tyto obtíže se zvyšují při současném cvičení. Při pokusech konaných s astmatickými pacienty byla prokázána jejich výrazně vyšší citlivost z hlediska posouzení vyšetřením plicních funkcí, třebaže klinicky nebyly změny vnímány jako významné a také tíže astmatu odpověď příliš neovlivňovala. (WHO Air Quality Guidelines for Europe, 2000)

Dopady „malých“ změn z hlediska individuálního však mohou znamenat obrovský vliv z hlediska populačního, vzhledem k počtu ovlivněných osob (Künzli N. et al., 2000). Byly již jasně dokumentovány benefity snížení znečištění ovzduší, a to jak PM₁₀ (Downs S. H. et al., 2007, Schindler Ch. et al., 2009), tak SO₂ - pokles koncentrací SO₂ v Evropě vedl v posledních desetiletích k poklesu sledovaných zdravotních efektů, například ke snížení počtu hospitalizací dětí pro astma. (Sunyer J. et al., 2003).

1.3 Studie vlivu znečištění ovzduší na zhoršení astmatu

a) ve světě

Vliv krátkodobě zvýšených koncentrací škodlivin v ovzduší na zhoršení astmatických obtíží byl v zahraničí předmětem řady studií, které prokazují variabilní asociace mezi jednotlivými škodlivinami, považovanými za spouštěče akutních projevů astmatu, a příznaky akutních respiračních obtíží a exacerbací astmatu. Pozitivní asociace byla nalezena například mezi respiračními obtížemi astmatiků a zvýšenými koncentracemi SO₂ a PM₁₀ (Samoli E. et al., 2011), jemných suspendovaných částic (PM_{2.5}, velikost částic < 2.5 μm) (Halonen J. I. et al., 2008) nebo CO a NO₂ (Schilcrout J. S. et al., 2006).

Vzhledem k velkému množství již provedených studií jsou oblíbené jejich metaanalýzy a přehledové práce vycházející z desítek publikovaných článků, které umožňují komplexní pohled na sledovanou problematiku (Tzivian L., 2011). I přes metodické odlišnosti jednotlivých projektů lze takto těžit z podstatného rozšíření statistického vzorku; dosažený výsledek v podobě kvantifikace rizika expozice může být dokonce přesnější než závěry konkrétních studií. Z metaanalýzy zahrnující rovněž výsledky studie PEACE (Pollution Effects on Asthmatic Children in Europe) byl získán odhad signifikantního nárůstu astmatických obtíží o 2,8 % na 10 μg/m³ aerosolových částic PM₁₀ a 3,1 % na 10 μg/m³ NO₂ (Weinmayr G. et al., 2010).

Zdravotní účinek zvýšených krátkodobých koncentrací, vztažený k jednotkovému nárůstu znečištění, se v provedených studiích liší, což podle Künzliho (Künzli N., 2012) podporuje předpoklad vlivu hladiny dlouhodobé expozice charakteristické pro danou lokalitu, která podporuje vznik chronických patologií. Z hlediska popisu lokality jsou také často studie konstruovány, např. FACES (Fresno Asthmatic Children's Environment Study, 2002-2010), která byla zaměřena na dlouhodobé efekty znečištění ovzduší, ale získaná kohorta byla využita i pro analýzu krátkodobých vlivů znečištění ovzduší (Mann J. K. et al., 2010).

Nadnárodní studie bývají zaměřeny na konkrétní aspekt sdružující různé lokality, např. TRAPCA (Traffic-Related Air Pollution on Childhood Asthma), která sledovala vedle dlouhodobého vlivu NO_2 také působení PM_{10} a $\text{PM}_{2,5}$ (Gehring U. et al., 2002). Geografickou analýzu prevalence dětského astmatu v celosvětovém měřítku i v rámci Evropy poskytla studie ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood); z porovnání jednotlivých fází této studie vyplývá rovněž analýza časová - vývoj trendu choroby (Mallol J. et al., 2013).

Dlouhodobý efekt není jen summou jednotlivých krátkodobých účinků znečištění ovzduší, ale je celkově vyšší, neboť nedochází jen k okamžitým zhoršením zdravotního stavu, ale souběžně i k progresi základního onemocnění. Při zjemňování měřítka sledování od dlouhodobých (ročních) průměrů koncentrací sledovaných škodlivin ke krátkodobým (denním) hodnotám a jejich kolísání by logicky cesta pokračovala další diferenciací na hodinové hodnoty a jejich efekt. K tomuto trendu však nedošlo zřejmě ze dvou důvodů: jednak většina sledovaných zdravotních efektů má měřítko denní (např. hospitalizace, úmrtnost, ale i přímo zaznamenání příznaků), a jednak z hlediska koncentrací znečišťujících látek v ovzduší, obvykle je vysoká korelace mezi hodinovým maximem a denním průměrem (REVIHAAP, 2013).

Pro sledované škodliviny byly již získány důkazy jejich negativního efektu jak v den zvýšené expozice, tak ve dnech bezprostředně následujících. Doba zpoždění mezi krátkodobě zvýšenou koncentrací škodlivin a jejich zdravotním účinkem je však variabilní. Studie navíc naznačují, že tato doba, nalézaná v rozmezí několika dnů, by mohla být odlišná pro jednotlivé věkové skupiny (Halonen J. I. et al., 2008). Nejsilnější zdravotní účinek bývá často nalézán v den expozice zvýšené koncentraci škodlivin (Samoli E. et al., 2011, Laurent O. et al., 2008, Delfino R. J. et al., 2002, Segala C. et al., 1998); v některých studiích jsou však dominantní efekty oddáleny, a to různě pro různé škodliviny, např. až 5-tidenní lag v případě $\text{PM}_{2,5}$ či NO_3 (2-denní pro NO_2) a 6-tidenní v případě elementárního uhlíku (Mann J. K. et al., 2010).

Sledování nepříznivých vlivů znečištění ovzduší je v literatuře obvykle založeno na hledání vazeb s koncentracemi základních, plošně sledovaných frakcí částic aerosolu tj. PM_{10} a $\text{PM}_{2,5}$ (např. Atkinson R. W. et al., 2001, Halonen J. I. et al., 2008, Tecer L. H. et al., 2008). Paradigma některými autory používaného rozlišení na „thorakální“ částice (PM_{10}), které mohou pronikat do dolních cest dýchacích, a „respirabilní“ částice ($\text{PM}_{2,5}$), částečně pronikající až do oblastí výměny plynů v plicích (Brunekreef B., Holgate S. T., 2002, ICRP, 1994) je v současnosti zpřesňováno v různých směrech. Jednak jde o odhady množství inhalovaných částic dle velikostních frakcí např. v závislosti na typu dýchání – nosem anebo ústy, při hlubokém dýchání (Brown J. S. et al., 2013). Dále je pozornost zaměřena na prostorovou variabilitu koncentrace některé frakce např. $\text{PM}_{2,5}$ (Hoek, G. et al., 2002), a třetím směrem je zkoumání stále jemnějších frakcí včetně ultrajemných částí (UFPs) a nanočástic, pro které se uvádí rozlišení $< 0,1 \mu\text{m}$ (Andersen Z. J. et al., 2008, Iskandar, A. et al., 2012).

Z hlediska ovlivnění astmatu, konkrétně frekvence hospitalizací nebo úmrtí ve vztahu k exacerbaci astmatu, je účinek frakce $\text{PM}_{2,5}$ považován za významnější než účinek frakce PM_{10} (Leikauf G. D. et al., 1995). První zkoumání vlivu UFPs ($< 0,1 \mu\text{m}$) na frekvenci hospitalizací pro astma u dětí naopak efekt neprokázalo (Iskandar A. et al., 2012); krátkodobé expozice znečištěnému ovzduší měly vliv, pokud se jednalo o hrubé (frakce PM_{10}) a jemné částice (frakce $\text{PM}_{2,5}$).

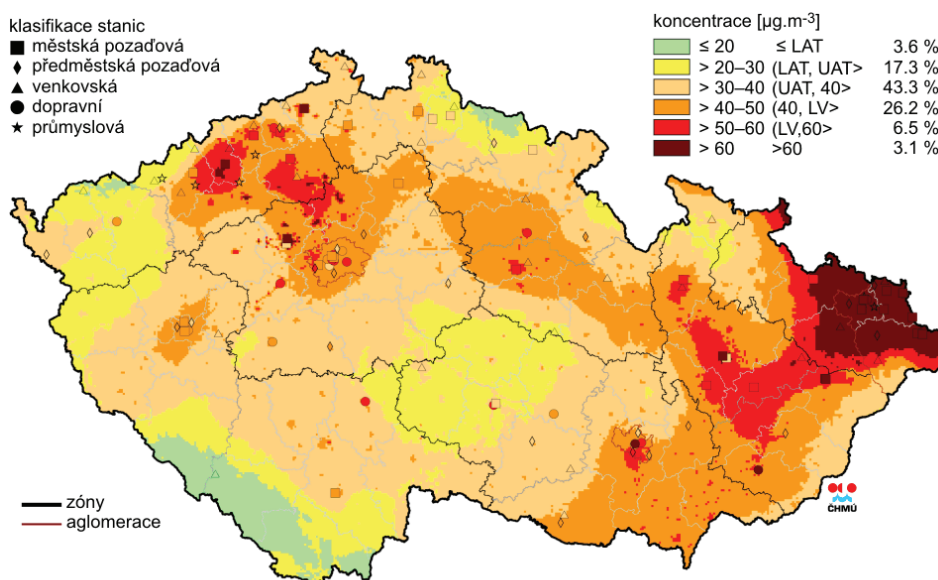
b) studie na území ČR

V našich podmínkách byl vliv krátkodobých koncentrací škodlivin v ovzduší na respirační zdraví astmatických osob zkoumán počátkem 90. let na Sokolovsku, v oblasti zatížené v té době elektrárnami na hnědé uhlí i domácími topeništi. (Peters A. et al., 1997, oba články).

Na Ostravsku, oblasti zatížené po desetiletí vysokými koncentracemi škodlivin v souvislosti s metalurgickým průmyslem, byl dosud zkoumán pouze dlouhodobý vliv znečištění ovzduší z hlediska prevalence astmatu, třebaže se jedná o oblast mimořádně postiženou i z hlediska krátkodobých změn znečištění ovzduší. Krátkodobé koncentrace prašného aerosolu a dalších znečišťujících látek zde často překračují limitní hodnoty, a to především v zimních měsících (Kotlík B., 2012), což je dáno nejen běžným využíváním lokálních topenišť, která v topné sezóně významně přispívají ke znečištění ovzduší v oblasti, ale také z geomorfologických důvodů. V ostravsko-karvinské pánvi dochází snadno ke vzniku smogových situací (v definici dle Zákona ČR) jak z důvodu „uzavření“ přízemních vrstev atmosféry za teplotní inverze, tak kvůli slabému a/nebo nepříznivému proudění vzduchu. V zimních měsících je častější proudění větru ve směru z Polska, odkud přichází „příspěvek“ škodlivin v ovzduší z tamní příhraniční průmyslové oblasti (Blažek, Z. et al., 2010 resp. 2013 – oba zdroje).

Při pohledu na mapu České republiky se zaznamenáním nejvyšších koncentrací PM_{10} (pole 36. dne, vzhledem k povoleným 35 dnům překročení limitu pro PM_{10} ročně) je evidentní masivní znečištění ovzduší v ostravsko-karvinské pánvi – viz obr. 1.

Obr. 1: Mapa České republiky zachycující 24-hodinové koncentrace PM_{10} (zdroj: ČHMÚ).



Obr. II.4.2.7 Pole 36. nejvyšší 24hod. koncentrace PM_{10} v roce 2012

V letech 1994 - 1997 byla Ostrava zařazena do středoevropské průřezové studie CESAR-PHARE (Central European Study of Air Pollution and Respiratory Health), která sledovala prevalenci lékařem potvrzeného astmatu a respiračních symptomů u dětí ve věku 7-11 let. Tato multicentrická studie však neprokázala signifikantní vztah mezi dlouhodobou expozicí znečištěnému ovzduší a výskytem astmatu. (Houthuijs, D. et al., 2001, Leonardi G. S. et al., 2002, Šlachťová H., Kůsová J., 2008). Výsledky studie CESAR byly zahrnuty do větší, multicentrické

studie PATY (Pollution and the Young), zaměřené na vztah mezi dlouhodobou expozicí znečištěním ovzduší (PM_{10}) a výskytem respiračních příznaků a funkcí plic; studie PATY nenalezla asociaci mezi PM_{10} a diagnostikovaným astmatem, ani výskytem astmatických příznaků. (Hoek G. et al., 2012).

Na nemocnost dětí do 6 let, prevalenci astmatu a výskyt alergií v Ostravě se zaměřovala studie AV ČR; zjistila signifikantní rozdíly mezi nejvíce zatíženým ostravským obvodem (Radvanice-Bartovice) oproti dalším čtyřem ostravským obvodům (Dostál M. et al., 2009).

Monitorování prevalence alergických onemocnění včetně astmatu u dětí, koordinované Státním zdravotním ústavem v rámci Systému monitorování zdraví a životního prostředí, potvrdilo významně vyšší výskyt astmatu u dětí v ostravsko-karvinské oblasti než v souboru ostatních 15 měst ČR a rovněž vysoké procento astmatických dětí s nedostatečnou kontrolou astmatu v Ostravě (Kratěnová J., Puklová V., 2011). Tato studie však asociaci se znečištěným ovzduším (ani z dlouhodobého hlediska, natož z hlediska krátkodobých změn expozice) nezkoumala.

1.4 Metodické poznámky

Ze zaměření této práce, studovat vztah zdravotního stavu astmatiků v Ostravě a znečištění ovzduší na základě údajů o jejich denních změnách u vzorku respondentů, vyplývá, že tematicky stojí na pomezí epidemiologie a preventivní medicíny a typově se jedná o panelovou studii observačního charakteru, bez aktivních zásahů během studie směrem k respondentům, jmenovitě ve smyslu ovlivnění jejich diagnostiky a léčby. Obecné principy pro takové studie jsou shrnuty v Edici Biomedicínská statistika nakladatelství Karolinum, zejména ve dvojdílné monografii (Zvárová J., Malý M., 2003). Druhým pramenem jsou elektronické učebnice dostupné z portálu <http://portal.matematickabiologie.cz>. Metodologie provedené studie bude podrobně vysvětlena v následující kapitole; v těchto úvodních poznámkách jsou soustředěny úvahy dvojího typu.

Jednak jsou uvedeny a zdůvodněny některé specifické volby, které jsme provedli ještě před započítáním práce (především v době podání žádosti o grantovou podporu), a jednak jsou připomenuty znalosti nezbytné pro aplikaci dále užívaných principů a metodik. Realizace projektu zahrnuje sekvenci kroků od úvah o sestavení vzorku studované populace, výběr sledovaných znaků, realizace sběru dat, jejich zpracování a nakonec statistickou analýzu. Získání statisticky významných výsledků z tohoto řetězce je předpokladem pro zhodnocení celé studie z klinického hlediska, které je ovšem skutečným cílem práce (Zvárová J., 2011).

Populační vzorek

Základní populací byli všichni astmatici trvale žijící v Ostravě. Protože však není možno oslovit je přímo, zvolili jsme cestu přes jejich ošetřující lékaře. Vzorek respondentů, který byl získán k účasti ve studii, mohl být zkreslený (*biased*) trojím způsobem. Účast participujících lékařů i posléze jejich pacientů byla dobrovolná, na základě jejich zájmu, o kterém lze předpokládat, že byl v rámci základní populace nadprůměrný a byl definitorickou charakteristikou získaného vzorku. V rámci něj následně došlo ještě k dalšímu omezení kohorty, totiž tím, jaká část respondentů vytrvala až do konce studie.

Na tuto „ztrátu zájmu“ bylo nutno myslet ještě před získáváním prvních respondentů: každá studie začíná otázkou na statistiky, jak velký vzorek je třeba, aby byly výsledky relevantní, a poté pokračuje úvahou, o kolik osob více je nutné ke spolupráci získat. V našem případě byl cílový počet alespoň 200 jedinců v každé plánované kohortě, tedy 200 dětí a 200 dospělých.

Takový počet je relativně velký vzhledem k populaci města Ostravy a s ohledem na požadavek dříve potvrzené diagnózy astmatu určité tíže (bude probíráno později), proto základní rozhodnutí bylo oslovit všechny specialisty, již v Ostravě pečují o astmatické pacienty, a požádat je, aby nabídli účast ve studii všem svým pacientům, kteří v určitém období přijdou na plánovanou kontrolu a budou vyhovovat definovaným kritériím. Byli jsme si však vědomi, že přes „filtr zájmu“ zaneseme výběr pacientů spíše pečlivějších, pravděpodobně více spolupracujících s léčbou, u kterých tedy léčba sama může být efektivnější a úspěšnější než u „průměrného“ ostravského astmatika, a tedy jejich reakce na zátěž změnami znečištění ovzduší může být jiná (menší a/nebo oddálená).

Charakteristika respondentů

Vstupní dotazníky byly připravovány jako podrobné; jejich význam byl však spíše pro popis budoucího vybraného populačního vzorku, než z hlediska plánovaného statistického zpracování dat získaných v průběhu studie. Při práci s daty je nutno mít na paměti, že přílišné štěpení vzorku do menších skupin, odlišných v odpovědích na některé otázky dotazníku, a porovnávání těchto skupin z hlediska reakce jednotlivých osob na změny ve znečištění ovzduší naráží na problém statistické síly takto rozdrobených partiálních vzorků (Zvárová J., 2011).

Navíc je prokázáno, že u sledování vlivu krátkodobých změn jedné z proměnných je možno zanedbat ty faktory, které se v průběhu sledování nemění (Pope III C. A., Schwartz, J., 1996).

Například není nutno uvažovat zvlášť děti z kuřáckých rodin vs. z nekuřáckých, pokud se tento faktor nezmění v průběhu 4 měsíců trvání studie, anebo vliv medikace (dělit skupinu respondentů dle odlišností v trvalé medikaci), pokud pacienti užívají jejich zavedenou léčbu bez zásadních změn v době studie. Nejde o základní reaktivitu pacientů na zátěž znečištěním ovzduší, ta by se lépe popsala studií zahrnující definované populace různých lokalit, nýbrž v předkládané studii jde o reaktivitu respondentů jedné lokality na krátkodobé změny ve znečištění ovzduší. Časová škála těchto změn musí odpovídat sledovaným zdravotním projevům (např. výskyt astmatických obtíží), a současně zakládá možnost zanedbat ty faktory, jejichž časový rozměr je jiného řádu.

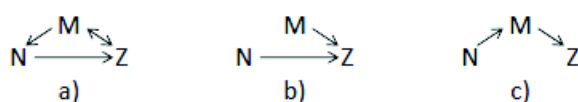
V rámci popisu sledovaných osob bylo však nutno zaznamenat stupeň jejich onemocnění (tíži astmatu) dle mezinárodní klasifikace Global Initiative for Asthma (GINA) resp. tíže astmatu byla kritériem vstupu do studie. Vzhledem k základní plánované otázce na zvýšení pravidelné medikace - užití dávky léku navíc resp. úlevové dávky bylo nutné vyloučit všechny pacienty, kteří pravidelnou léčbu zavedenu nemají, tedy jejich astma je „příliš lehké“ (pacienti s astmatem tíže GINA I). Rovněž je vhodné omezit počet osob, jejichž astma je natolik těžké, že vliv krátkodobých změn znečištění ovzduší by bylo obtížné prakticky sledovat, neboť pacienti mají trvale vážné obtíže a silnou léčbu pravděpodobně nezávisle na faktorech životního prostředí (rozvinuté nejtěžší astma - GINA IV).

Confounding effect - rušivý, matoucí či zavádějící efekt

Při přípravě modelu pro stanovení asociace mezi krátkodobými (24-hodinovými) změnami expozice znečišťujícím látkám v ovzduší a výskytem příznaků astmatu je nutno uvažovat tzv. *confounding factors*, „zavádějící faktory“ (Zvárová J., Malý M., 2003).

Zavádějící faktor je definován třemi podmínkami – viz obr. 2 a. (1) Zavádějící faktor M je asociován s účinkem (závisle proměnnou) Z; (2) je asociován s expozicí (nezávisle proměnnou) N; (3) není mezistupněm na kauzální trajektorii $N \rightarrow Z$.

Obr. 2: Princip zavádějícího faktoru



Přímý spoj $N \rightarrow Z$ má tedy souběžné přemostění, které může přímou asociaci ovlivňovat. V tomto trojúhelníkovém schématu asociací a propojení jsou různé jiné možnosti, které nejsou klasifikovány jako matoucí či zavádějící. Příklad je uveden na obr. 2 b. Zde faktor M ovlivňuje účinek Z spolu s nezávisle proměnnou expozicí N, mluvíme o doprovodném faktoru. Je tedy narušena podmínka (2). Pokud by společný účinek nebyl prostou superpozicí obou dílčích, ale docházelo k interakci v terminálním bodu Z, označuje se M jako modifikující faktor. Obrázek c konečně ukazuje porušení podmínky (3).

Zavádějící faktory je třeba pokud možno identifikovat a získávat pro ně data - v našem případě tedy zahrnout odpovídající otázku do deníku, vyžádat si příslušná meteorologická data - dle známé poučky, že opominutí na stupni sběru dat není již možno později, na stupni analýzy, žádným způsobem korigovat.

Uvedu nyní některé významné zavádějící veličiny, které bylo nutno v naší studii zohlednit. Lze je rozlišovat jednak na objektivní faktory, působící na všechny respondenty studie, např. vliv počasí, a jednak na subjektivní faktory, na straně jednotlivých respondentů.

Vliv počasí - pocitová teplota (apparent temperature)

Teplota vzduchu, jeho vlhkost a rychlost proudění jsou známé modifikátory zdravotního stavu astmatiků; obvyklé je zhoršení obtíží v souvislosti s chladnějším vzduchem, resp. s ochlazením. Souběžným momentem, který v zamýšlené analýze definuje confounding, je skutečnost, že změny počasí mají značný vliv na koncentrace znečišťujících látek v ovzduší. Z obou těchto důvodů je nutné, aby vliv počasí byl zahrnut ve výpočtech, které mají popsat vazbu mezi krátkodobými změnami znečištění ovzduší a projevy (zhoršením) astmatu u sledovaných osob.

Pro popis efektu počasí je obvyklé využít pocitovou teplotu (apparent temperature, AT), která zahrnuje kombinovaný vliv teploty vzduchu, relativní vlhkosti a rychlosti větru na míru tepelné pohody člověka. V některých zemích (USA) je dokonce standardní součástí předpovědi počasí v zimních měsících (není uváděna jen očekávaná nejvyšší a nejnižší teplota, ale také AT) a orientační odhad, jak odlišné může být vnímání teploty za různých povětrnostních podmínek, má každý, kdo někdy lyžoval. V literatuře je běžně užíván výpočet dle Steadmana (Steadman R. G.,

1994). Získaný komplexní údaj je zvláště vhodný do výpočtů efektu jiné proměnné (koncentrace znečišťující látky v ovzduší potažmo vypočítané expozice této látky) na zdravotní stav sledovaných osob pomocí složitějších modelů, neboť do nich AT vstupuje jako jediná, singulární proměnná, přičemž počet proměnných v modelu je penalizován v rámci určení jeho přesnosti, např. pomocí Akaikeho informačního kritéria (AIC, bude popsáno v bodu o hodnocení testů asociace expozic a efektů).

Faktory na straně respondentů

- Významným potenciálně modifikujícím faktorem při zjišťování efektu znečištění ovzduší na výskyt příznaků astmatu jsou *jiné choroby pacienta* - respondenta studie. Omezení souběhu více chronických onemocnění u dospělých pacientů (trpících mimo astmatem ještě další chronickou chorobou, především plicní, jako například rozedmou plic či chronickou obstrukční plicní nemoc - CHOPN) je možno dosáhnout stanovením věkového limitu (ve vyšším věku je komorbidita častější). Z praktického hlediska je třeba, aby kritéria zařazení pacienta do studie byla co nejjednodušší, proto je vhodnější použít omezení věku než omezit vstup do studie podmínkou astmatu jako jediné chronické nemoci, neboť tento požadavek by kladl větší nároky na lékaře, kteří potenciální respondenty studie zařazují. Navíc některá chronická onemocnění od astmatu v některých případech ani nelze rozlišit, konkrétně právě CHOPN, kde je v současnosti již běžná diagnostická jednotka zahrnující překryv astmatu s CHOPN, tzv. ACOS (asthma and chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrom (Louie S. et al., 2013, Papaiwanou A. et al., 2014, Kašák V., 2015)).

- Z hlediska confoundingu v průběhu studie je nutno zaměřit pozornost především na *akutní respirační onemocnění*, jejichž příznaky, např. kašel, mohou interferovat s projevy astmatu, resp. v odpovědích respondentů se principiálně nedají rozlišit. Jednou z možností, jak tento problém v rámci získaných dat ošetřit, je zohlednit epidemiologickou situaci ve sledované oblasti, pokud taková data s dostatečnou přesností a odpovídajícím časovým rozlišením jsou k dispozici. Jinou možností řešení je zahrnout otázku po výskytu viróz a horečnatých onemocnění přímo do sledování respondentů (získat individuální odpovědi v rámci deníku), což při zpracování dat umožňuje „odfiltrovat“ dny s pozitivní odpovědí na výskyt horečky/virózy. Závislost výskytu astmatických obtíží na expozici znečištěnému ovzduší je poté možné stanovit pouze ve dnech, ve kterých pacient akutní respirační chorobu neudával. Tento přístup je principiálně přesnější než obecná korelace s epidemiologickou situací v dané oblasti a, jak bude popsáno v další kapitole, toho jsme se i přidrželi.

- Kromě výskytu souběžných chorob, ať už akutních či chronických, má confounding na straně respondenta ještě jednu obecnější, základní rovinu, a to tzv. *efekt jedince*. Jedná se o individuální trend v odpovědích a zejména longitudinální korelaci, např. vyšší pravděpodobnost obdobné odpovědi v po sobě následujících dnech, což může značně interferovat se snahou o zjištění síly vlivu objektivních faktorů (např. změn ve znečištění ovzduší) ve stejném časovém rozlišení na výskyt zhoršení zdravotního stavu (popisované pouze odpověďmi respondenta). Efekt jedince je možné v modelech odstínit resp. vložit jako samostatný faktor do výpočtu, konkrétně použitím identifikačního čísla respondenta jakožto proměnné v rámci statistické analýzy časových řad.

- Na pomezí objektivních a subjektivních faktorů stojí proměnná sloužící k zohlednění víkendů, svátků a dnů prázdnin oproti pracovním dnům, reflektující prokázanou skutečnost, že ve dnech volna se lidé chovají jinak než v pracovní dny, a proto i jejich reaktivita na sledované zátěže může být odlišná. Pokud uvažujeme např. ovlivnění astmatu chladným vzduchem, je třeba zahrnout do analýz rozdíl mezi situací, kdy dítě v zimním období jde ráno do školy v reálně nejchladnější části dne (před rozedněním), zatímco o víkendu pravděpodobně tak brzy ráno vůbec není venku.

V plánované studii však nebylo možno se omezit jen na „efekt víkendů“, ale bylo třeba reálně zachytit situaci respondentů a jejich běžné návyky, s ohledem na nepřetržitý provoz průmyslových podniků, ve kterých řada dospělých respondentů pracovala. Údaj o volném či pracovním dni je opět (jako v případě pocitové teploty) vhodné do modelu vkládat jako singulární, precizně definovanou proměnnou, vystihující komplexní skutečnost, nikoliv jako kaskádu více proměnných, ze kterých vychází. Prací s daty je nutno dosáhnout rozlišení dnů pracovních (školních) oproti dnům volna (a v této kategorii uvážit všechny možnosti, tedy jak víkendy a dny státních svátků v případě všech respondentů, tak navíc k tomu dny školních prázdnin v případě školních dětí). Zahrnutí pravidelně nepravidelných režimů dospělých bude popsáno v metodice projektu.

Statistická analýza časových řad (time series)

Shromážděná data tvořila časové řady s jednodenním intervalem pro každého respondenta. Závisle proměnné byly kategoriální dichotomické (respondenti odpovídali na otázky s odpovědí Ano či Ne), zatímco nezávisle proměnné byly spojité (hodnoty expozice jednotlivým škodlivinám). K tomu přistupovaly údaje pro zavádějící/doprovodné proměnné. Pro popis asociace mezi krátkodobými změnami koncentrací látek v ovzduší (expozicí) a zdravotními projevy, které mají stejnou časovou dimenzi (1-denní expozice vs. denní záznamy deníkovou formou) je základní statistickou metodou *regresní analýza*. Již při grantovém podání (2013) byly na návrh spolupracujících statistiků jako nejvhodnější zvoleny modely třídy Generalized Linear Mixed Models (GLMM) resp. Generalized Additive Models (GAM) (Fitzmaurice G. M. et al., 2011, Stroup W. W., 2012, Wood S. N., 2006) a zpracování v programu R (volně dostupném při řádné citaci R Development Core Team). To je ve shodě s výsledky dostupných metaanalýz, případně revidovaných analýz předchozích studií (např. HEI report, 2003). K podobnému doporučení dochází i jiné práce (Peters A. et al., 2006).

Ke skutečnému porozumění těmto modelům z matematického hlediska má lékař daleko. Pro jejich aplikaci na zvolený problém je nezbytné vyjasnit několik základních pojmů. *Lineární regrese* (Zvárová J., 2011) pracuje s lineárním modelem (LM) pro vztah spojitých proměnných, v nejjednodušším případě jedné nezávisle proměnné:

$$y_t = a + k \cdot x_t + \varepsilon_t$$

Jsou-li hodnoty získány z experimentu, v jednotlivých dnech studie označených číslem resp. indexem t , tento lineární vztah platí jen přibližně, jak ukazuje residuový člen ε_t a optimální hodnoty pro absolutní člen a i koeficient k se hledají metodou nejmenších čtverců. Kvalita aproximace se hodnotí podle velikosti směrodatné odchylky (*standard error*).

Pro případ, že závisle proměnná je kategoriální, tento lineární model není použitelný a je třeba využít zobecněný lineární model GLM. Pro kategoriální dvouhodnotové závisle proměnné předkládaného projektu je příkladem GLM *logistická regrese* (Zvárová J., Malý M., 2003). Místo hodnoty závisle proměnné je odhadována podmíněná pravděpodobnost $p(\text{Ano}|x)$, že závisle proměnná nabude hodnoty „Ano“, je-li hodnota nezávisle proměnné x . K tomu je vhodné provést tzv. logitovou transformaci

$$\text{logit}(p) = \log \frac{p}{1-p}$$

což znamená, že když se p mění od 0 do 1, logit se mění od $-\infty$ do $+\infty$, a tedy se chová jako spojitá proměnná. Potom je možné použít lineární regrese na vztah

$$\text{logit}(p(x_t)) = a + k \cdot x_t + \varepsilon_t$$

V dalším kroku bude nutno popsat celou kohortu respondentů, a tak závisle i nezávisle proměnné mají dvojí index: $y_{ID,t}$, $x_{ID,t}$. Bylo by sice možné napsat logitový regresní vztah jako dříve, pouze upravit indexování čísla dne studie t , avšak vzhledem k nutnému zohlednění efektu jedince (použitím jeho identifikačního čísla ID) je třeba přejít k modelům GLMM, které umožňují započíst longitudinální korelaci (Hunger M., 2013, Gardiner J.C. et al., 2009).

Logistická regrese tak získává tvar:

$$\text{logit}(p(x_{ID,t})) = (a + \alpha_{ID}) + (k + \kappa_{ID}) \cdot x_{ID,t} + \varepsilon_{ID,t}$$

Pro každého respondenta tak budou připuštěny vlastní koeficienty regrese. Ty nejsou známy a jsou pokládány za latentní náhodné proměnné. Jejich distribuce je hledána současně s tvorbou (fitováním) modelu, do kterého vstupují jako tzv. náhodný efekt (*random effect*); „mixed“ v GLMM označuje právě započtení tohoto efektu. Ani modely GLMM nejsou vždy dostatečné, protože předpokládají lineární závislost levé strany regrese na pravé straně. Dalším krokem jsou tedy modely GAM, aditivní, ale ne nutně lineární. Pro dvě nezávisle proměnné by nelineární regrese byla zapsána ve tvaru

$$\text{logit}(p(x_{ID,t}, x'_{ID,t})) = a + f(x_{ID,t}) + f'(x'_{ID,t}) + \varepsilon_{ID,t},$$

kde f, f' jsou funkce, jejichž tvar má optimalizační procedura najít. Zde metoda nejmenších čtverců není použitelná a je nahrazena hledáním tzv. největší věrohodnosti (*maximum likelihood*) L .

GAM modely mohou být dále zobecněny na GAMM, ale tomuto zobecnění se lze v praktických výpočtech vyhnout, jak ukázal a v programu R implementoval Simon N. Wood (Wood S. N., 2006). Toho bude využito ve výpočtech v této práci, jak bude popsáno v části Metodika.

Ani modely třídy GAM, jak byly dosud popsány, však nejsou dostatečné, protože spojují závisle proměnnou a nezávisle proměnnou jen synchronně, v týž den t . Ve skutečnosti lze očekávat asociaci zdravotních projevů i s expozicí ve dny předchozí. Pro toto zpoždění účinku se internacionálně vžil anglický výraz *lag*, který bude používán i v této práci.

Analýza možností, jak zjednodušeně modelovat asociaci závisle proměnné zpožděné za nezávisle proměnnými, je provedena v práci, ve které je také poukázáno na použití klouzavých průměrů expozice za několik uplynulých dní (Pope III A. C., Schwartz J., 1996). Na tento článek mne upozornila prof. Annette Peters, která také metodu úspěšně aplikovala (Peters A. et al., 1997a).

Klinickému zhodnocení výsledků statistické analýzy musí předcházet jejich zvážení z pohledu samotné statistiky. K tomu slouží standardní charakteristiky zkoumaných modelů, jejich vyčíslení je zpravidla součástí výpočtu. Z nich na prvním místě stojí *významnost* p . Je to pravděpodobnost toho, že dané výsledky by mohly nastat za předpokladu nulové hypotézy, která v našem případě regresní analýzy praví, že mezi závislou proměnnou a nezávislými proměnnými není žádná asociace. Malé hodnoty významnosti naznačují, že platná je alternativní hypotéza, podle které k asociaci dochází. Pro kvantitativní rozhodování je volena hladina významnosti α , se kterou je významnost porovnávána. V této práci byly použity dvě konvenční hodnoty, pro $p < 0,05$ je nulová hypotéza zamítnuta s pravděpodobností 95 %, pro $p < 0,001$ je zamítnuta. Naopak pro $p \geq 0,05$ je nulová hypotéza natolik významná, že výsledky odpovídajícího modelu nejsou pokládány za validní.

Druhým měřítkem statistického hodnocení modelu je interval spolehlivosti, u regresní analýzy interval spolehlivosti koeficientu regrese. Také ten má konvenční charakter, je zvolen například opět požadavek, že koeficient regrese bude v tomto intervalu kolem výpočtem odhadnuté hodnoty s pravděpodobností 95 %. Jestliže takto sestrojený interval spolehlivosti neobsahuje nulu, znamená to, že s pravděpodobností 95 % je prokázána asociace mezi závisle proměnnou a nezávislými proměnnými. (Ukázka výpočtu je uvedena v kapitole Metodika.)

Z hlediska tvorby modelu, která zahrnuje postupné přidávání proměnných, tzv. model fitting, je běžné využívat kritéria přesnosti modelu z hlediska jeho vypovídací hodnoty, a to v porovnání s dalšími srovnatelnými modely. V další práci bude využito Akaikeho informačního kritéria (AIC), které - zjednodušeně řečeno - hledá kompromis mezi věrohodností modelu L a počtem použitých stupňů volnosti, tedy počtem parametrů, které určují model (Soukup P., 2010). Z praktického hlediska to znamená, že více proměnných zpřesňuje model, ale toto zlepšování neplatí absolutně a donekonečna - má reálnou mez a počet parametrů musí být rozumný. Nejnižší hodnota AIC je nejlepší - označuje optimální model s maximální věrohodností, nejpřesněji popisující vztahy mezi proměnnými. Takový model je pojmenováván jako parsimonní. Kritérium AIC lze využít i pro srovnání modelů stejné složitosti, u nichž se jeho hodnota mění podle konkrétních proměnných použitých k analýze; v kapitole Výsledky tak budou porovnávány modely, do kterých expozice (nezávislá proměnná) bude vstupovat s různým zpožděním (lag days, klouzavé průměry).

Pro základní orientaci v datech je rovněž možno použít Locally Estimated Scatterplot Smoothing (LOESS) (Jacoby W. G., 2000). Tato metoda dobře posloužila především v průběhu studie, nikoliv však ve finálním zpracování vedoucím k číselným výsledkům.

2. HYPOTÉZY A CÍLE PRÁCE

HYPOTÉZY

H1: Krátkodobě zvýšené koncentrace škodlivin v ovzduší zvyšují výskyt akutních respiračních obtíží u astmatických pacientů a jejich potřebu úlevových léků.

H2: Zvýšení výskytu projevů astmatu je možno pozorovat jak v den zvýšené expozice znečišťujícím látkám ve venkovním ovzduší, tak ve dnech po zvýšené expozici bezprostředně následujících.

H3: Dětsí astmatici reagují na expozici krátkodobě zvýšeným koncentracím škodlivin v ovzduší rychleji než dospělí nemocní.

CÍLE PRÁCE

Hlavním cílem práce je zmapovat, jaký vliv mají krátkodobé změny kvality venkovního ovzduší na zhoršení zdravotního stavu astmatických pacientů a s jakou časovou prodlevou dochází k nejsilnějším respiračním obtížím.

Zjištění asociace mezi krátkodobými změnami expozice znečišťujícím látkám v ovzduší v den expozice (lag 0) bude doplněno o odhad oddáleného účinku ve dnech po expozici bezprostředně následujících (lag days 1-5 jak jednotlivě, tak pomocí klouzavých průměrů expozice), přičemž tento vztah bude vyhodnocen v rámci sledované populace zvlášť pro děti a zvlášť pro dospělé.

Z porovnání výsledků mezi dětskou kohortou a kohortou dospělých bude možno odhadnout obecné schéma dynamiky odpovědi dětského vs. dospělého chronicky nemocného organismu na expozici zvýšeným koncentracím běžných znečišťujících látek ve venkovním ovzduší.

3. STUDIE ASTMA V OSTRAVĚ

V letech 2013-2015 proběhla v Ostravě studie „Hodnocení vlivu krátkodobých změn koncentrací vybraných znečišťujících látek v ovzduší na zhoršení zdravotního stavu astmatiků v Ostravě“, podpořená grantem IGA MZ ČR NT 14608-3/2013 a řešená Státním zdravotním ústavem v součinnosti s Lékařskou fakultou Ostravské univerzity. Část textu této předkládané disertační práce jsem poskytla jako součást závěrečné grantové zprávy výše zmíněného projektu, oproti ní je však tento text značně rozšířený v oblastech, které jsou mojí vlastní prací, a samozřejmě je precizně specifikováno, kde využívám výsledky práce spoluřešitelů.

3.1 Materiál a metodika

3.1.1 Vstup do studie, dotazník

Pro spolupráci byli osloveni všichni specialisté, kteří se soustředí na péči o astmatické pacienty, jednak alergologové a kliničtí imunologové a jednak pneumologové, provozující ambulantní praxi v Ostravě (celkem 43 lékařů). Byl uspořádán seminář pro seznámení s cíli a metodikou projektu a následně se 16 ze zúčastněných lékařů rozhodlo se do studie zapojit. Byly jim distribuovány materiály pro podávání písemné informace o studii pacientům a vstupní dotazníky pro ně. Lékaři nabízeli účast ve studii všem pacientům, kteří splňovali kritéria zařazení do studie a přišli na pravidelnou kontrolu pro astma v době od 1. 7. 2013 do 15. 10. 2013, výjimečně po domluvě oslovovali pacienty až do konce října 2013.

Kritérii výběru respondentů byl věk (6-62 let), dříve stanovená a náležitě potvrzená diagnosa astmatu v tíži stupně 2-3 dle GINA, reálné bydliště v Ostravě (nejen formální „trvalé“ bydliště, ale faktické místo pobytu) a intence spolupracovat na studii - ochota vyplňovat deník astmatických obtíží po dobu 4 měsíců (listopad 2013 - únor 2014). Respondenti, kteří se rozhodli zúčastnit, v případě dětí jejich rodiče/zákonní zástupci, byli informováni o průběhu a záměrech studie, podepsali informovaný souhlas a vyplnili vstupní dotazník. Studie byla schválena Etickými komisemi jak Státního zdravotního ústavu, tak Fakultní nemocnice v Ostravě a Městské nemocnice v Ostravě, kam příslušela část lékařů spolupracujících na studii.

Dotazník

Základem vstupního dotazníku byly otázky na anamnézu včetně rodinné, výskyt atopie a ekzému, podrobný rozbor spouštěčů astmatu, medikaci jak trvalou (kontrolující antiastmatika), tak úlevovou, kuřáctví včetně pasivního, standard bydlení (výskyt plísní v bytě, domácí zvířata) i životního stylu (trávení víkendů mimo Ostravu, údaje o dovolené či pravidelném sportu).

Součástí dotazníku byla i kompletní baterie otázek testu kontroly astmatu, jakož i otázka na adresu bydliště a pracoviště/školu respondenta, doplněná délkou doby obvykle strávené na uvedených adresách (zvláště v pracovní dny a o víkendech).

U dětí (věk 6-18 let) jsme předpokládali pravidelný režim školních dní od pondělí do pátku, zatímco u dospělých jsme zjišťovali a byly zaznamenány případné „pravidelně nepravidelné režimy“ (např. volné pátky, pracovní soboty či neděle, práce na směny). Vstupní dotazník vyplnilo celkem 748 respondentů (z toho 253 rodičů či zákonných zástupců dětí).

3.1.2 Deník v průběhu studie

Základem deníkového protokolu byly otázky na výskyt astmatických obtíží v jednotlivých dnech - typické projevy astmatu (kašel, ztížené a hvízdavé dýchání), a související změny chování pacientů, konkrétně rozhodnutí užít úlevový lék (navíc k zavedené pravidelné medikaci) a počet těchto dávek, omezení denních aktivit pro zhoršení astmatu, vyhledání lékaře pro akutní astmatické obtíže (mimo pravidelnou kontrolu; odpověď zahrnovala také kontakt lékaře telefonicky anebo e-mailem), pracovní neschopnost/absence ve škole z důvodu zhoršení astmatu, případně hospitalizace z důvodu exacerbace astmatu.

Při tvorbě deníků byla inspirace čerpána z Asthma Diary (A tool for tracking symptoms) poskytované Asthma Foundation (předchůdcem dnešní Asthma Australia, citace již není dostupná), dále z Community Pediatric Asthma Service Asthma Diary (Alberta Health Services), Asthma Diary (ICAS) a Asthma Diary organizace Kids Health, která jako jediná ještě po 4 letech, jež uplynuly od r. 2012 (tvorby deníku) nejen má stále zachovanou webovou stránku, ale stále na ní je k dispozici stejný deníček astmatika (Kids Health, 2016). Všechny 4 zdrojové deníky je možno si prohlédnout jako Přílohy 2 - 5 této práce.

Lékaři zapojení do studie měli možnost se k deníkům vyjádřit v době, kdy se rozhodovali o své účasti ve studii; na základě sdělení spolupracujících lékařů o častém výskytu pálení sliznic (oči, nos, krk) u jejich dětských pacientů v období inverzních situací a zhoršené kvality ovzduší v Ostravě byl sledován také tento symptom. Pro budoucí možnost odstínit při statistickém zpracování ovlivnění zdravotního stavu souběžným infekčním onemocněním, především respiračním, byla zařazena otázka na výskyt horečky a/nebo virózy ve sledovaném týdnu. Z důvodu určení expozice respondentů byly v denících zaznamenávány údaje o jejich případné nepřítomnosti v Ostravě a o místě jeho pobytu mimo Ostravu, pokud respondent tuto informaci poskytl.

Deníkový protokol pro respondenty byl připraven pro každodenní vyplňování na formulářích zachycujících vždy 1 týden, a to buď v písemné podobě anebo elektronicky (on-line); jeden z listů připravených pro děti a jeden deník ve verzi pro dospělé jsou k nahlédnutí jako Přílohy 6 a 7 této práce. Písemné deníky byly označeny identifikačním číslem (ID) respondenta a navíc, v rodinách s více dětmi, bylo připisováno křestní jméno dítěte (obvykle jeho familiární podoba), přičemž každé dítě v rodině dostávalo deníky v deskách jiné barvy a jeho jméno na každém listu deníku bylo také napsáno touto barvou, shodně po celou dobu studie (rationále: při představě, že matka vyplňuje večer deníky dvou případně dokonce tří dětí, by bylo neúčelné očekávat, že své děti bude rozlišovat pouze dle sedmimístných kódů, navíc podobných – lišících se jen poslední číslicí. Usnadnění orientace matce, která zvykově sáhne po růžových deskách v případě dcery (ev. mladší dcery ze dvou) a po modrých deskách v případě syna (ev. starší dcery ze dvou dcer; ještě byla možnost zelených desek pro třetí dítě) a na každém listu deníku má stejnou barvou napsané jméno dítěte, bylo důležitým faktorem v zajištění přesnosti i ochoty vyplňování. Do rodin, kde byl jen jeden člen účastník studie, byly zasílány deníky označené pouze ID respondenta a v barvách desek nebyl žádný systém. Na všech listech protokolu deníku byly na jejich druhé straně vytištěny pokyny k vyplňování a kontakt na 4 pracovníky studie (dva ostravské a dva pražské) jak telefonický, tak e-mailový, kteří byli respondentům k dispozici po celou dobu studie.

Písemné deníky byly účastníkům zasílány poštou; deník na 18 týdnů studie byl zaslán postupně ve 4 částech: v každé zásilce byly formuláře na 4 resp. 5 týdnů deníku spolu se dvěma ofrankovanými obálkami s předtištěnou adresou koordinátora (SZÚ), aby bylo pro respondenty co nejsnazší zasílat deníky vyplněné zpět v přibližně 14-tidenních intervalech, výjimečně po třech týdnech. Druhou možností vrácení vyplněných písemných deníků, jež byla respondentům nabídnuta při zahájení studie, bylo odevzdávat deníky do sběrného boxu u lékaře, který je do studie zařadil. Tuto možnost si vybrala menšina respondentů; dostávali ve svých zásilkách pouze deníkové protokoly bez návratových obálek.

Elektronické deníky byly vytvořeny na objednávku firmou specializovanou na on-line dotazníky (Mgr. Pavel Černý) podle vzoru, kterým byl formulář písemného deníku. Obdobné formuláře elektronické byly připraveny k vyplňování on-line; unikátní odkaz na individuální deník respondenta dostávali respondenti a rodiče/zákonní zástupci dětských respondentů e-mailem 1x týdně a součástí deníku opět byly jak informace k vyplňování, tak kontakt na pracovníky studie. Při opominutí odeslání deníku bylo nastaveno zasílání upomínky, při přetrvání nezaslání deníku byla situace řešena individuálně pracovníkem studie. Tvůrce elektronického deníku Mgr. Černý spravoval jeho provoz po celou dobu sledování a data poskytoval ve formě exportů jím založené databáze, kterou vytvořil podle našich požadavků. Exporty byly dodávány 1x týdně jakožto tabulky programu Microsoft Excel společně s tabulkou přehledu response resp. seznamem ID respondentů, kteří deník za daný týden nedodali, i provedených upomínek.

Elektronické deníky procházely průběžnou kontrolou koordinátora, písemné deníky (cca 4500 listů) byly po doručení pouze evidovány a zaknihovány; detailnější kontrola byla prováděna až při jejich přepisu do elektronické podoby. Pro přepis vytvořil Mgr. Černý derivát matice původního deníku, do kterého bylo možno vkládat přepisovaná data se zaznamenáním kódu přepisovatele. Během přepisu byl Mgr. Černý správcem systému a přepisovaná data dodal jak ve dvou průběžných verzích, tak posléze finální excelový export.

Po přepisu a dvojí kontrole přepisu (celkem se počet chyb týkal méně než 2 % údajů) byla data z písemných deníkových záznamů vložena do jedné databáze spolu s daty z webových deníků. Následně byli vyřazeni všichni respondenti, kteří buď odstoupili v průběhu studie anebo nevyplnili žádný týden deníku. Celkem bylo získáno ke spolupráci na vyplňování deníků 699 osob (z toho 243 dětí). Celkový počet osobo-dní, ze kterých vycházely jednotlivé analýzy, byl 88 705 (deník byl připraven od pondělí 28. 10. 2013 do neděle 2. 3. 2014 = 126 dní).

Struktura vytvořené databáze zachovávala možnost individuálního hodnocení jedinců i jednotlivých dní napříč kohortou: otázky deníku a další údaje tvořily sloupcové položky, zatímco denní záznamy byly v řádcích: pro každý den studie 1 řádek pro každého respondenta. Řazení bylo v prvním kroku dle ID respondenta, poté dle data, takže po prvních 126 řádcích záznamů prvního respondenta následovalo dalších 126 řádků (dní záznamů) druhého respondenta atd. První skupina sloupců tedy sestávala z ID, pořadového čísla dne ($t = 1, 2, \dots, 126$), data ve standardním i juliánském formátu, čísla týdne studie (1 - 18) a čísla dne v týdnu (1 - 7). Další dva sloupce obsahovaly den vložení a šifru vkladatele (přepisovatele). Následovala skupina odpovědí respondentů na jednotlivé deníkové položky. Jako záhlaví sloupců byly uvedeny názvy proměnných pro statistické zpracování, např. Q2_3 označovala odpovědi na otázku po hvízdavém dýchání. Tato primární databáze byla uložena a podrobena kontrole.

Provedena byla řada kontrol křížových s pomocí zvolených filtrů a uplatnila se i prostá kontrola vizuální, kdy byly tabulky prohlíženy, zda nejeví nějakou anomálii. Zkontrolovaná a opravená kopie byla uložena a její (terciární) kopie byla základem pro další práci. Údaje o vkladateli byly odstraněny a dalším krokem bylo vložení vybraných údajů o respondentech z dotazníků, především těch, které mohly později sloužit pro zavedení filtrů při vytváření dílčích pracovních databází, zejména šlo o údaj o příslušnosti do kohorty (ve sloupci AB: A – dospělý, B – dítě), deníkové formě (psaný deník či elektronický: ve sloupci „psané“ údaj 1 nebo 0) a tíži astmatu (GINA 2, 3, 4). Dále byly do databáze vkládány meteorologické údaje, případně výsledky úprav dat, např. logické shrnutí vyplněných údajů o volnu s informacemi o školních prázdninách a číslem dne v týdnu (bude ještě podrobněji popsáno u rozboru rušivých faktorů (confounding), mezi které patří efekt volného dne); s těmito operacemi pomáhali postupně Dr. Viktor Votruba a Dr. Filip Jírů, kteří převzali systémovou práci po Mgr. Černém. Další práce s databází již byla moje vlastní a bude popsána na příslušných místech; sama jsem nepoužívala specializovaného databázového systému, ale bylo možno pracovat v programu Microsoft Excel. K jeho výhodám patří, že je běžně dostupný a nabízí poměrně rozsáhlé prostředky pro zpracování databázových tabulek (Laurenčík M., 2014). V novějších verzích programu lze spravovat tabulku o cca 100 000 řádcích a 100 sloupcích, jako jeho vstup i výstup mohou sloužit textové soubory ve formátu .csv, který mimo jiné je vhodným vstupem pro výpočty v R.

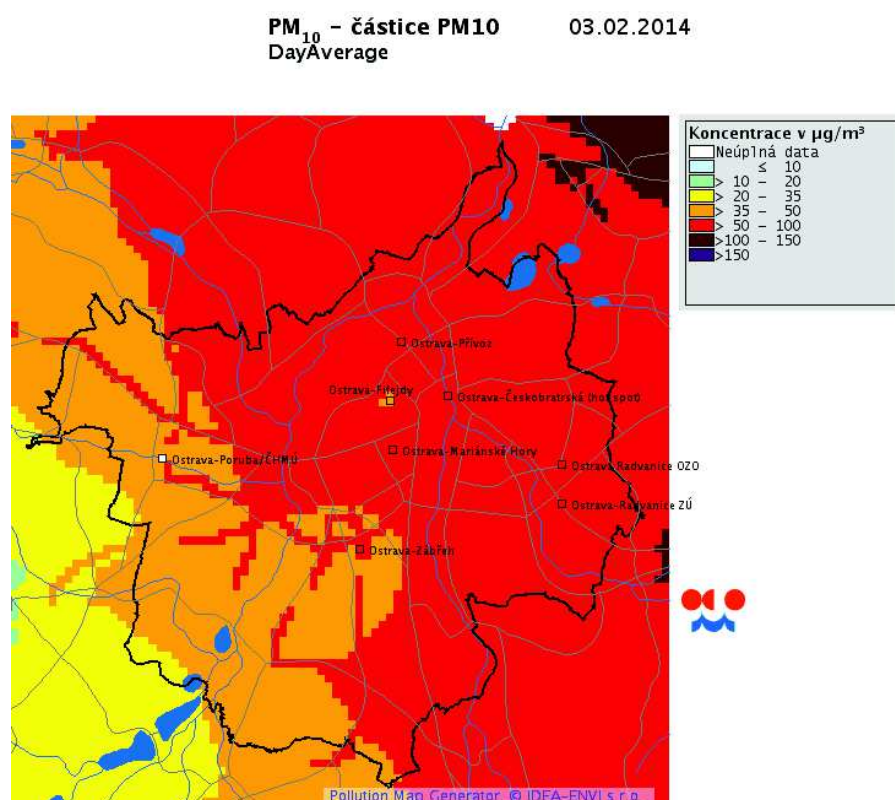
Při prvním zhodnocení získaných dat spoluřešitelé projektu Dr. Marek Malý a Dr. Marek Brabec upozornili na rozdíl v trendu odpovědí mezi částí respondentů, kteří vyplňovali deníky písemně na papíře, a respondenty, kteří vyplňovali deníky on-line. Vzhledem k faktu, že deníky on-line byly dostupné pouze v aktuální týden a nejvýše v týdnu následujícím, zatímco papírové deníky bylo možno doplnit i zpětně (např. z důvodu získání slíbené odměny za vyplňování) a zaslat jako opominuté před koncem studie, bylo zde identifikováno riziko snížené důvěryhodnosti dat. Proto byly další výpočty prováděny pouze na datech získaných z elektronických deníků, od 147 dětí (jejich rodičů a zákonných zástupců) a 304 dospělých.

3.1.3 Odhad expozice

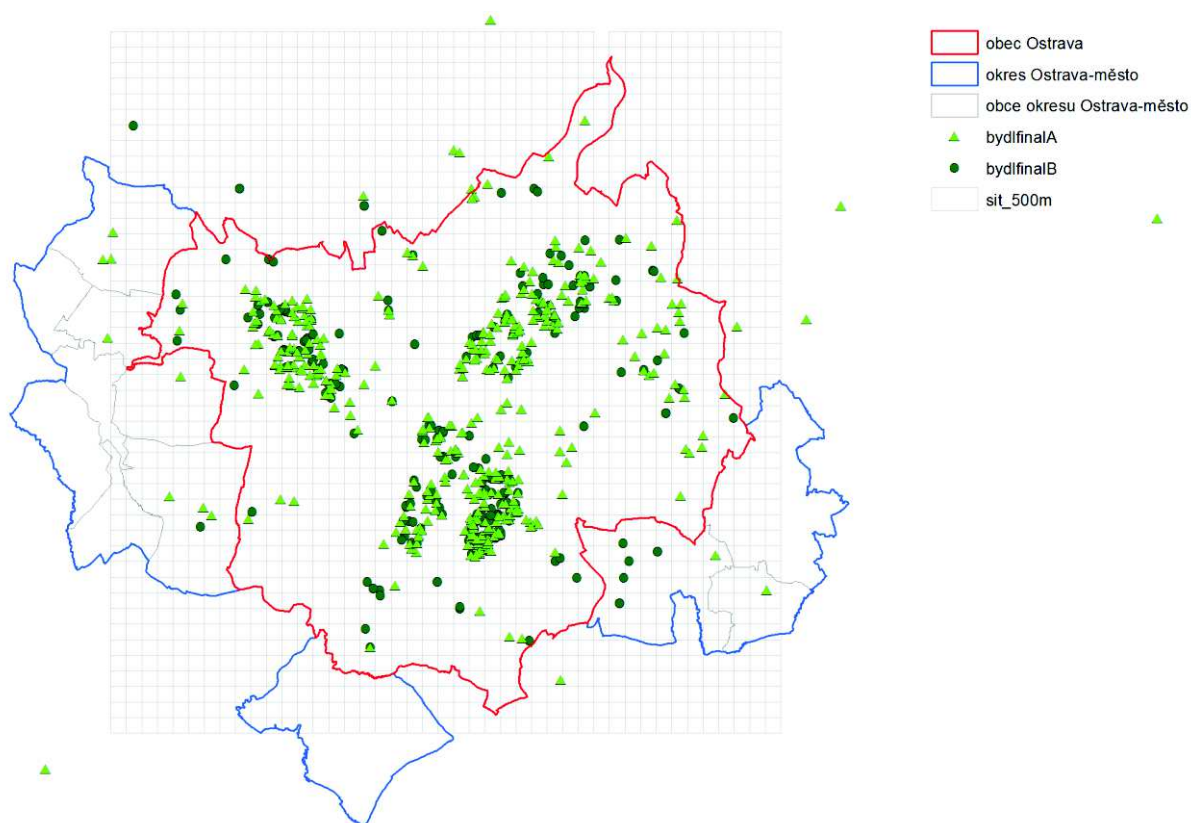
Výchozím zdrojem informací o znečištění ovzduší byly hodnoty koncentrací aerosolových částic frakce PM_{10} a oxidů dusičitého a siřičitého (NO_2 a SO_2) měřené rutinně ve státní imisní síti kvality ovzduší automatického imisního monitoringu Českého hydrometeorologického ústavu (AIM ČHMÚ) na území Moravskoslezského kraje, a to na stanicích uvnitř zájmové oblasti (města Ostravy) a dále stanicemi, umístěnými mimo zájmovou oblast, ale v blízkosti její hranice (konkrétně byla využita data ze 40 stanic pro PM_{10} , z toho 8 na území Ostravy, pro SO_2 20 stanic, z toho 5 na území Ostravy, a pro NO_2 40 stanic, z toho 6 na území Ostravy).

Pro tvorbu map koncentrací znečišťujících látek byl použit postup, využívaný v programu ISKO Map Generator. Jeho základem je metoda inverzích vzdáleností (IDW, Inverse Distance Weighted), rozšířená o závislosti koncentrací na nadmořské výšce a hustotě populace. Hodnoty hodinových resp. 24-hodinových koncentrací byly interpolovány do pravidelné čtvercové sítě 500 x 500 m a zakresleny do map měřítka 1:10 000. Ukázka mapy 24-hodinových isokoncentračních ploch PM_{10} je na obr. 3.

Obr. 3 Mapa 24-hodinových isokoncentračních ploch PM_{10} - vypracoval Mgr. Jan Horálek (ČHMÚ)



Obr. 4 Mapa Ostravy se zakreslenými adresovými body bydliště respondentů studie (A- dospělý, B - dětský respondent do 18 let). Vypracovala Ing. Jana Ostatnická (ČHMÚ).



Adresy bydlíště a pracoviště/školy všech respondentů byly digitalizovány. Mapy adresových bodů byly zpracovány v programu ARCGIS a zakresleny do map v měřítku 1:10 000, poté byly propojeny s mapami 24-hodinových koncentrací. Mapa Ostravy se zakreslenými adresovými body bydlíště dětských a dospělých respondentů studie je na obr. 4.

Expozice respondentů jednotlivým škodlivinám byly vypočítány za den jako součet hodin v koncentraci na adrese doma, dále hodin (v pracovní dny) v koncentraci na adrese pracoviště/školy a třetí položkou byl dopočet hodin do 24 za den, a to s použitím 10 % useknutého průměru koncentrací ve všech čtvercích mapy, pokrývajících zájmové území. Racionálně za touto volbou byl pohyb osob po městě Ostravě a na dalších adresách v rámci města, např. návštěvy u přátel či příbuzných. Při pobytu respondentů mimo Ostravu, pokud v deníku uvedli, kde se nacházeli, byla jejich expozice stanovena podle výsledků měření monitorovací stanice reprezentativní pro místo pobytu. Pokud místo pobytu respondenta nebylo známo, jeho expozice byla stanovena z minimální koncentrace mapy Ostravy pro daný den. Výpočet expozic provedl RNDr. Josef Keder, CSc. (ČHMÚ).

Při rozlišování pracovních a volných dnů byly zohledněny individuální pravidelně-nepravidelné režimy (např. pravidelné volné pátky anebo naopak pracovní víkendy); tento údaj byl jednak zahrnut ve výpočtu expozice, ale také byl pro každý den v definované proměnné „volno“, jež nabývala hodnot 0 nebo 1. Hodnota „1“ sdružovala veškeré nepracovní dny dané osoby, ať už se jednalo o víkendový či sváteční den (ve který dospělý skutečně nepracoval), ale také dny školních prázdnin v případě dětí, zatímco hodnota „0“ byla pouze ve dny, které byly pro danou osobu reálně pracovní. U školních dětí a mládeže do 18 let jsme považovali za pravidelný režim 5 dní pracovních v týdnu a vždy volných víkendů, zatímco u dospělých včetně studentů jsme v rámci vstupního dotazníku zjišťovali, které dny jsou pro ně standardně pracovní (toto je zvláště důležité na Ostravsku, kde je velký počet pracovníků profesí se směnným provozem a nejsou výjimkou pracovní neděle v hutním průmyslu). Tyto informace byly zohledněny jak ve výpočtu expozice, tak později v modelech popisujících efekt sledovaných škodlivin na zdravotní stav respondentů – proměnná „volno“ vstupovala do modelu k ošetření confoundingu efektem volného/pracovního dne.

Celkem tak do databáze byly zavedeny další čtyři klíčové sloupce: „Expozice PM₁₀“ resp. později v mojí práci zkráceně „EP“ (pro expozici prachovým částicím PM₁₀), „Expozice NO₂“ resp. později zkráceně „EN“ (pro expozici oxidu dusíku NO₂), „Expozice SO₂“ resp. později zkráceně „ES“ (pro expozici oxidu síry SO₂) a „volno“ se zřejmým, výše podrobně vysvětleným významem.

Faktory počasí byly monitorovány prostřednictvím údajů získaných z meteorologické stanice ČHMÚ v Ostravě-Porubě, která je reprezentativní pro oblast studie; z hodnot teploty, vlhkosti a rychlosti větru byly vypočítány hodnoty pocitové teploty AT (apparent temperature) použitím Steadmanova vzorce (Steadman, 1994). Průměrné denní hodnoty pocitové teploty byly získány z hodinových hodnot. Údaje ve sloupci AT byly společné pro všechny respondenty, závisely jen na konkrétním datu a spolu s ním se vždy po 126 řádcích záznamů opakovaly.

3.1.4 Statistické zpracování

Statistické zpracování údajů z databáze bylo uskutečněno pouze pro respondenty, kteří vyplňovali elektronické deníky. Pro každou z kohort, tj. pro děti a pro dospělé, byly výpočty prováděny zvlášť.

Nejprve byla shrnuta data ze vstupního dotazníku, zejména údaje o věku, pohlaví a anamnéze se zaměřením na alergie a vývoj astmatu, včetně výsledků Testu kontroly astmatu. Dále byly zahrnuty související otázky po životním stylu (např. pravidelný sport, trávení dovolené a víkendů), vzdělání a socioekonomickém statutu respondentů studie (u dětí jejich rodičů) tak, aby byla získána celková charakteristika každé z kohort jak ze zdravotního, tak z obecně sociologického hlediska; výsledné údaje byly popsány pomocí absolutních a relativních četností.

Rozhodující částí statistického zpracování bylo hledání asociace mezi proměnlivými zdravotními projevy astmatu u respondentů a kolísající expozicí jednotlivým atmosférickým škodlivinám. K tomu se ukázalo jako vhodné upravit (rozšířit) databázi předem, což jsem prováděla na úrovni Excelu, a to ve dvou směrech.

Zprvce, hodnocena byla asociace mezi výskytem zvoleného ukazatele a expozicí sledovaným škodlivinám v den expozice, a dále byl hodnocen oddálený efekt zpožděný o 1-5 dní oproti dni, kdy byl zdravotní projev sledován, jakožto efekt expozice v jednotlivých dnech (lag 1-5) a jakožto klouzavý průměr expozice za 1-5 dní, počítáno od ode dne výskytu ukazatele zpětně. S pomocí pořadového čísla dne studie ($t = 1, 2, \dots, 126$) byly vytvořeny řady expozic zpožděné o $\text{Lag } \ell$. Ve zřejmém označení tak z původní řady EP vzniklo 6 řad $\text{EPL}\ell$:

$$\text{EP}\ell(\text{ID}, N) = \text{EP}(\text{ID}, t - \ell), \quad \ell = 0, 1, 2, \dots, 5 \quad t = \ell, \ell+1, \dots, 126$$

Z definice tedy vyplývá, že $t \geq \ell$, takže začátek sloupce vždy chybí (první dny expozice předcházející sledovaným projevům, neboť před začátkem sběru dat nebyly dostupné údaje o chování respondentů - jejich pohybu po Ostravě případně mimo ni, proto nebylo možno výpočty expozice provést stejnou metodikou jako v době vlastní studie). Stejný postup byl aplikován i pro EN a ES. Samozřejmě EP_0 je shodné s EP a proto stačilo příslušný sloupec přejmenovat. Klouzavé průměry (moving Average, proto označeny koncovým A) byly dopočítány takto:

$$\text{EPA}_1 = \text{EPL}_0$$

$$\text{EPA}_2 = \frac{1}{2}(\text{EPL}_0 + \text{EPL}_1)$$

$$\text{EPA}_3 = \frac{1}{3}(\text{EPL}_0 + \text{EPL}_1 + \text{EPL}_2)$$

atd.

I zde začátky časových řad ovšem chybějí a sloupec EPA_1 je opět jen přejmenovaný původní sloupec EP, nicméně i přes zdánlivé zdvojení výpočtu asociace EP_0 resp. EPA_1 se zdravotními projevy bylo nutno jej zadat a dopočítat v obou případech, neboť v každém z nich je AIC porovnáváno v rámci jiné skupiny modelů (v prvním případě modely efektu jednodenních expozic, ve druhém vstupovaly do modelů klouzavé průměry vícedenních expozic). Ve výsledcích je možno si povšimnout shodných hodnot OR, CI i p -hodnot, ale různých AIC.

Symptomy sledované v deníkových záznamech byly hodnoceny buď samostatně (např. kašel, pálení sliznic (oči, nos, krk), užití dávky léku navíc) anebo jakožto kombinované kategorie: ztížené dýchání a hvízdavé dýchání bylo hodnoceno jako sdružená kategorie „ztížené a/ nebo hvízdavé dýchání“, omezení denních aktivit bylo hodnoceno jako shrnutí tří podotázek: omezení denních aktivit doma a/ nebo ve škole/v práci a/ nebo při sportu. Pro toto sdružování bylo použito logické schéma:

Odpovědi na dílčí otázky	Odpověď na sdruženou otázku
<i>Je-li alespoň jedna z odpovědí na dílčí otázky</i> Ano	Ano
<i>Není-li ani jedno</i> Ano, ale alespoň jednou je Ne	Ne
<i>Ve všech zbývajících případech</i>	„“ (Blank)

Odpovídající excelový logický výraz byl aplikován na příslušné sloupce každého záznamu; byly vytvořeny odpovídající dva nové sloupce (pro obě hodnocené sdružené kategorie), jednak Q2_34 „ztížené a/ nebo hvízdavé dýchání“, vzniklé sdružením odpovědí na otázky Q2_3 „hvízdavé dýchání“ a Q2_4 „ztížené dýchání“, a dále Q4 „omezení denních aktivit“, vzniklé sloučením odpovědí na podotázky Q4_1 „omezení denních aktivit doma“, Q4_2 „omezení denních aktivit ve škole/v práci“ a Q4_3 „omezení denních aktivit při sportu“) a vloženy do databáze.

Posledním krokem před vlastními statistickými výpočty bylo vytvoření dílčích databází pro obě kohorty, dětí a dospělých, a odstranění neplatných záznamů. Z důvodů, které byly již výše podrobně vysvětleny, veškeré zdravotní projevy související se zhoršením astmatu byly hodnoceny pouze ve dnech, kdy respondenti (ev. rodiče/zákonní zástupci respondentů) neudali současný výskyt horečky a/ nebo virózy, kromě případu, kdy byla odhadována asociace horečnatého onemocnění s expozicí škodlivinám a horečnaté onemocnění bylo považováno za závisle proměnnou. Pro většinu analýz tedy byly osobo-dny s udanou horečkou/virózou vyřazeny pomocí filtru. Ve všech analýzách byly vyřazeny osobo-dny s chybějícími údaji (počet osobo-dní se tedy v jednotlivých analýzách lišil; je uveden v tabulce u příslušných výsledků).

Zdravotní projevy zaznamenané v denících byly analyzovány vícenásobnou logistickou regresí s využitím vypočtených hodnot expozic jednotlivým škodlivinám, po korekci na vybrané rušivé proměnné.

Jak bylo již diskutováno v Metodických poznámkách na konci úvodní kapitoly, vhodným nástrojem pro studium asociace zdravotních projevů a krátkodobých změn ve znečištění ovzduší je regresní analýza za použití modelů třídy GLMM (generalized linear mixed model) a GAM (generalized additive model). Bylo již rovněž poukázáno na to, že používanou implementací těchto postupů je knihovna programů mgcv, kterou v rámci programového prostředí R vytvořil a stále udržuje a zlepšuje Simon Wood (Wood S. N., 2006). Základním univerzálním nástrojem této knihovny je procedura gam, jejíž použití bude nyní předvedeno na příkladu asociace znaku „použití úlevového léku navíc“ (otázka Q3) a expozice oxidu siřičitému se zpožděním dvou dnů (ESL2), a to v kohortě dospělých (A).

Rušivé vlivy (confoundery), totiž longitudinální efekt jedince (pro jehož zadání bylo využito identifikační číslo - ID - respondenta), faktor volného vs. pracovního dne (víkendy, státem

uznané svátky a/nebo školní prázdniny – sdruženě v proměnné „volno“) a meteorologické údaje zastoupené pocitovou teplotou AT, byly započteny, jak je možno vidět v záznamu (příkazovém řádku) procedury gam:

```
AQ3SL2<-
gam(Q3~volno+s(ID,bs="re")+s(AT)+ESL2,data=RAQ3L,family=binomial)
```

Čteno odzadu: family=binomial znamená, že bude provedena logistická regrese pro logit podmíněné pravděpodobnosti závislé proměnné zvané Q3. Údaj data=RAQ3L odpovídá dílčí databázi pro dospělé, otázku Q3 a zpožděnou odezvu (**L**ag). Samotný úkol je popsán takto: vlevo od vlnovky ~ je závisle proměnná Q3, vpravo vystupují nezávisle proměnné, volno nabývá hodnot 0 nebo 1, podle toho, zda šlo o volný či pracovní den respondenta, náhodný efekt jedince je zachycen symbolickou funkcí identifikačního čísla respondenta ID s doplňkovým parametrem o hodnotě „re“, značící náhodný efekt. Další člen započítává zhlazený účinek pocitové teploty AT (funkce s znamená „smooth“ – zhlazovač). Samotná expozice vystupuje v tomto konkrétním zadání zadání lineárně. To je účelné pro hledání hodnot poměru šancí OR. Kdyby bylo zvolena forma s(ESL2, bs=„cr“), procedura by našla optimalizovaný nelineární průběh logitu v závislosti na hodnotě expozice. Takové výsledky, vhodné pro grafické znázornění, budou v další kapitole rovněž předvedeny. Výsledky procedury jsou uloženy do objektu, který byl nazván AQ3SL2, což jednoznačně identifikuje daný případ. Příkazy summary(AQ3SL2) a AIC(AQ3SL2) získáme řadu údajů, z nichž zde uvádím jen relevantní výsek:

```
Family: binomial
Link function: logit

Formula:
Q3 ~ volno + s(ID, bs = "re") + s(AT) + ESL2

Parametric coefficients:
              Estimate Std. Error z value Pr(>|z|)
(Intercept) -3.6481987  0.6566411  -5.556 2.76e-08 ***
volno        -0.0586132  0.0505645  -1.159  0.2464
ESL2         0.0003456 0.0001568   2.204 0.0275 *
. . .
. . .
n = 27140
```

[1] 14173.43

Výsledky, které jsou pro další analýzu významné, jsou vyznačeny tučně. Nejdůležitější je koeficient $k = 0,0003456$. Je totiž roven změně $\text{logit}(p(E))$ při jednotkové změně expozice. Pro přírůstek expozice ΔE je pak přírůstek úměrně větší

$$k \cdot \Delta E = \text{logit}(p(E + \Delta E)) - \text{logit}(p(E))$$

Protože $\text{logit}(p)$ je vlastně logaritmus šance O ,

$$\text{logit}(p) = \log \frac{p}{1-p} = \log O$$

dostáváme

$$\begin{aligned} k \cdot \Delta E &= \log(O(E + \Delta E)) - \log(O(E)) \\ &= \log \frac{O(E + \Delta E)}{O(E)} \end{aligned}$$

Odlogaritmováním dostáváme vzorec pro poměr šancí (OR):

$$\text{poměr šancí OR} = \frac{O(E + \Delta E)}{O(E)} = e^{k \cdot \Delta E}$$

Tento výsledek je pro tuto práci klíčový. Zaprvé odpovídá přímo na základní otázku: jak citliví jsou respondenti na *změny denní expozice*. Zadruhé, nezávisí na znalosti celkové šance $O(E)$ a tedy na přesném kvantitativním vyhodnocení příspěvků confounderů (Zvárová J., Malý M., 2003).

Další údaj ze summary je směrodatná odchylka $\sigma = 0,0001568$ pro koeficient k (za předpokladu normálního rozdělení). Pro 95% interval spolehlivosti pak zhruba platí populární pravidlo $\pm 2\sigma$, které je možno zpřesnit (Zvárová J., 2011) na

$$\begin{aligned} \text{95\% interval spolehlivosti pro } k &\quad \langle k - 1,96\sigma, k + 1,96\sigma \rangle \\ \text{95\% interval spolehlivosti pro OR} &\quad \langle \text{OR} \cdot e^{-1,96\sigma\Delta E}, \text{OR} \cdot e^{+1,96\sigma\Delta E} \rangle \end{aligned}$$

Ve shodě s konvencí u studií tohoto typu jsme za přírůstek volili hodinový nárůst koncentrace $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ a tedy sumární nárůst expozice za 24 hodin. $\Delta E = 10 \times 24 = 240 \mu\text{g} \cdot \text{den}/\text{m}^3$. Z uvedených vzorců dostáváme tak konkrétní číselné hodnoty, např. pro poměr šancí $\text{OR} = e^{240 \times 0,0003456} = 1,08648\dots$ Tuto hodnotu přiměřeně zaokrouhlenou je možno nalézt v bloku SO_2 , řádku L2 tabulky č. 12 v kapitole Výsledky.

Zbývající tři údaje jsou statistická významnost $p = 0,0275$, počet použitých záznamů (osobodní) zde $n = 27140$ (počet osobodní, jak jsem již upozornila, je v každé analýze zmenšený proti maximálnímu možnému počtu 38 304 osobodní (304 dospělých respondentů x 126 dní = 38 304 osobodní)), a konečně Akaikeho informační kritérium $\text{AIC} = 14173,43$. Veličiny p a AIC budou dále použity k hodnocení věrohodnosti výsledků, spolu s intervaly spolehlivosti a trendy v hodnotách poměru šancí.

Tyto technické podrobnosti statistického zpracování dat získaných při řešení grantového projektu jsou zde uvedeny proto, že jsem pro splnění vytýčených cílů disertace a ověření jejích hypotéz sama tyto výpočty provedla, pro což jsem musela ovládnout alespoň základy práce v R a zejména s knihovnou *mgcv*. Ve vlastních výpočtech jsem vycházela z výsledného modelu získaného v rámci práce našeho řešitelského týmu statistiky Ing. Markem Brabcem, Ph.D. a RNDr. Markem Malým, CSc., kteří provedli sestavení modelu (mnoho práce s tzv. „model fitting“) a poté, na

finálním modelu, část výpočtů potřebných pro společnou publikaci (Velická H. et al., 2015b). Tyto výpočty se však týkaly pouze dětské kohorty a výlučně lagu 0. V navazující práci směřující k závěrečné grantové zprávě se statistici omezili jen na výpočty pro ten den zpoždění anebo klouzavý průměr, pro který bylo AIC nejlepší (tj. nejnižší), a pro ty poskytli úplné výsledky, z nichž byl možno dopočítat OR a intervaly spolehlivosti. Toto však bylo méně než 20% dílčích modelů potřebných pro kompletní zhodnocení efektu sledovaných škodlivin. Poskytnuté výsledky se také týkaly pouze tří ze čtyř hlavních zdravotních projevů, na jejichž studium se analytická práce postupně soustředila: vedle základních tří otázek „kašel“, „hvízdavé a/nebo ztížené dýchání“ a „použití úlevového léku navíc“, bylo třeba zhodnotit také čtvrtou závisle proměnnou, totiž sdruženou otázku „omezení denních aktivit“. Dílčích modelů zahrnujících všechny lags i klouzavé průměry pro všechny 4 závisle proměnné bylo celkem 264, jednoduchý výpočet zde:

$$4 \text{ otázky} \times 3 \text{ škodliviny} \times (6 \text{ lagů} + 5 \text{ klouzavých průměrů}) = 132 \text{ modelů pro každou kohortu}$$

Z nich statistici dodali výsledky pro celkem 25 modelů pro děti a 18 modelů pro dospělé, což je pouze 16,3 % všech základních uvažovaných modelů.

Zbývající výpočty (cca 84 % všech 264 dílčích modelů) jsem dopracovala sama a tyto svoje samostatné výpočty v této práci předkládám. Rovněž výsledky, které oba statistici dodali, jsem přepočítala, jednak pro kontrolu mých výpočtů (jsou s jejich v absolutní shodě) a jednak proto, abych všechny případy měla v jednotné elektronické podobě, nutné pro efektivní zpracování celého souboru. Vytvoření dílčích databází potřebných pro výpočty byla rovněž moje samostatná aktivita; odhaduji, že statistici své výpočty získali za použití původní databáze pouze za pomoci omezovacích matematických prostředků (filtrů v rámci výpočtů resp. příkazových řádků), o tomto ale nemohu nijak svědčit. Mohu popsat jen vlastní práci, k níž racionálně bylo, že kompletní dopracování (pro všechny lags a klouzavé průměry expozice) teprve umožnilo komplexní interpretaci dosažených výsledků.

Závěrem byla provedena analýza, ve které byl výskyt horečky a/nebo virózy pojmán jakožto závislá proměnná na expozici znečišťujícím látkám v ovzduší. Tato analýza byla provedena na všech získaných osobo-dnech, a to vzhledem k expozici definované jejím jednodenním, třídním a pětidenním klouzavým průměrem, zvlášť pro děti a zvlášť pro kohortu dospělých. Jednalo se o 18 modelů, které neměly precedens vytvořený našimi statistiky; ti dodali pouze lineární výsledky pro lag 0 u dětí, tj. jen tři výpočty - po jednom pro každou škodlivinu, pro účely společné publikace (Velická H. et al., 2015b).

Při práci s daty a psaní disertace jsem používala programy Microsoft Word, Microsoft Excel, R a MathType. Z nich zvláštní zmínka patří programovému prostředí R (Venables W. N. et al., 2015), (Zvára K., 2013), v němž jsem provedla hlavní výpočty. Je otevřený (zdarma dostupný, *open source*), takže bylo možné jej instalovat na více počítačů. To bylo výhodné vzhledem k časové náročnosti výpočtů (pro jejich zadávání souběžně resp. ve fázi). Rozšířenost programu je značná, v řadě prací, které cituji, užívali autoři právě R. Jeho široké použití dává oproti jiným programům větší záruky „vychytání“ programátorských nedopatření (Janert P. K., 2011).

3.2 Výsledky

3.2.1 Popisné výsledky

Pro statistickou analýzu byla použita data získaná v souboru 147 dětí (věk 6 až 18 let) a 304 dospělých (věk 19 až 62 let). Vybrané údaje o respondentech jsou uvedeny v tabulkách 1a a 1b jak v absolutních počtech, tak v procentech.

V souboru dětí byla převaha chlapců nad dívkami a lehčího stupně astmatu (lehké persistující astma - GINA 2) oproti těžšímu (středně těžké persistující astma - GINA 3). V kohortě dospělých byla značná převaha žen a také více osob s pokročilejšími fázemi nemoci (GINA 3 - středně těžké persistující astma a několik (12) pacientů s GINA 4, což je těžké persistující astma) než bylo pacientů s astmatem stupně GINA 2.

Tab. 1a Charakteristika dětské kohorty

		počet	%
Počet respondentů		147	100.0
Průměrný věk	12,2 let	–	–
Věkový rozptyl	6 – 18 let	–	–
Chlapců/dívek		93/54	63,3/36,7
Tíže astmatu (GINA 2 / GINA 3)		98/49	66,7/33,3
Astma či alergie v rodinné anamnéze		121	82,3
Alergie v osobní anamnéze		116	78,9
Atopický ekzém (kdykoliv během života)		60	41,1
Kouření rodičů		37	25,2
Denní pasivní kouření		10	7,1
Vlhké skvrny a/nebo plíseň v bytě		24	16,4
Domácí mazlíčci		93	63,3
Víkendy trávené mimo Ostravu:			
Téměř nikdy		28	19,1
Někdy		96	65,2
Většina víkendů		23	15,7
O prázdninách alespoň dva týdny v celku mimo Ostravu		130	88,4
Sport pravidelně		93	63,3

Tab. 1b Charakteristika kohorty dospělých

		počet	%
Počet respondentů		304	100,0
Průměrný věk	40,7 let	–	–
Věkový rozptyl	19-62 let	–	–
Mužů/žen		78/226	25,7/74,3
Tíže astmatu (GINA* 2 / GINA 3 / GINA 4)		141 / 151 / 12	46,4 / 49,7 / 3,9
Astma či alergie v rodinné anamnéze		181	59,5
Alergie v osobní anamnéze		253	83,2
Atopický ekzém (kdykoliv během života)		81	26,6
Kouření aktivní pravidelně příležitostně Exkuřák Nekuřák Neudáno		24	7,9
		14	4,6
		79	26,0
		185	60,9
		2	0,7
Denní pasivní kouření (> 1 hod denně)		63	20,7
Vlhké skvrny a/nebo plíseň v bytě		43	14,1
Víkendy mimo Ostravu aspoň 1x měsíčně		107	35,2
Aspoň 2 týdny ročně vcelku na horách či u moře		148	48,8
Sport pravidelně		107	35,2

* Global Initiative for Asthma

Pozoruhodný je téměř stejný podíl pozitivní odpovědi na výskyt alergií v osobní anamnéze u dospělých (83,2 %) jako u dětí (78,9 %), ale výrazně menší procento dospělých udávajících výskyt atopického ekzému během života (26,6 %) oproti dětem (41,1 %). Tento posun může být způsoben vlivem zapomínání (matky dětských respondentů tento údaj referovaly častěji, avšak jistě ne všechny tyto děti se v dospělosti budou rozpomínat, zda v nejmenším věku měly atopický ekzém).

Velká většina pacientů (96,5 % dětí a 88,5 % dospělých) uvedla zhoršování astmatických obtíží v některém období roku, nejčastěji na podzim a/nebo v zimě.

Z hlediska spouštěčů astmatu (podrobně v tab. 2) je u dospělých zřetelný nárůst četnosti pozitivních odpovědí oproti sledovaným dětem. Tato skutečnost pravděpodobně odráží vyšší citlivost k jednotlivým spouštěčům u těžších forem astmatu, přibývání obtíží s věkem a dobou onemocnění i lepší schopnost spouštěč rozpoznat (zkušenost).

Tab 2. Spouštěče astmatu u sledovaných osob (v %)

Spouštěč	děti	dospělí
Prach	37,4	63,8
Pyly	42,9	41,8
Plíseň	12,2	12,8
Domácí mazlíčci	15,0	26,6
Tabákový kouř	13,6	38,5
Studený vzduch	28,6	37,8
Fyzická námaha, cvičení, sport	51,0	48,4
Silné emoce, stres, smích	17,7	39,5
Chřipka nebo jiné horečnaté onemocnění	53,1	45,7
Silná vůně či zápach	11,6	35,7
Potraviny	4,1	7,6

Mezi dospělými respondenty i rodiči dětských respondentů bylo zastoupeno vyšší vzdělání častěji než odpovídá struktuře vzdělání ostravské populace podle Socioekonomického atlasu Moravsko-slezského kraje (Hruška L. et al., 2012) - zjišťovala RNDr. Vladimíra Puklová pro účely společného článku (Velická H. et al., 2015b) resp. závěrečné grantové zprávy. Podrobnější údaje jsou předloženy v tabulkách 3a a 3b. Pacienti byli vyzýváni ke spolupráci při plánované kontrolní návštěvě u svého lékaře; posun ve vzdělanostní struktuře je následkem vyšší ochoty vzdělanějších osob souhlasit s účastí ve studii jak svou, tak svých dětí.

Tabulka 3a. Socioekonomická situace rodin dětských účastníků studie

vzdělání	základní, vyučen bez maturity	střední s maturitou, VOŠ	vysokoškolské
otec	39,8	32,2	28,0
matka	22,7	50,0	27,3
Ostrava* (Atlas MSK)	53,1	31,2	15,7

*obyv. nad 15 let věku

Tabulka 3b. Socioekonomická situace dospělých účastníků studie

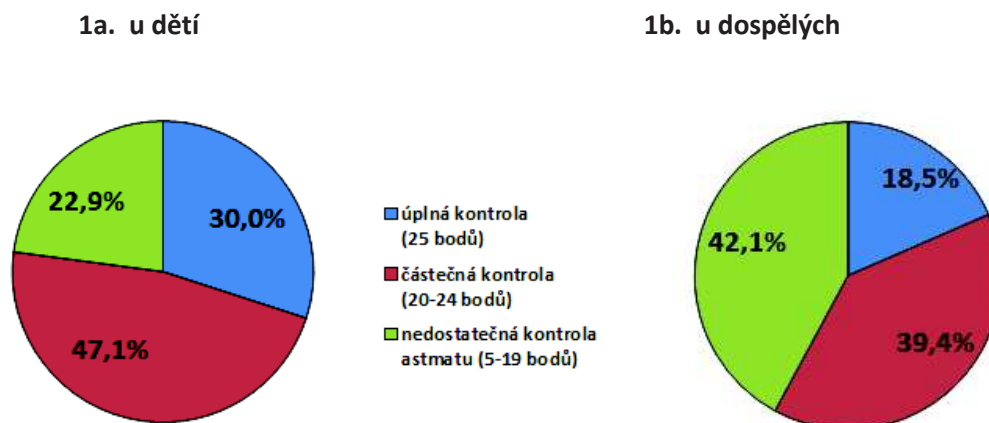
	muži	ženy
Vzdělání		
základní, nevyučen/a	2,5	4,0
vyučen/a, odborné bez maturity	19,8	25,9
střední s maturitou, VOŠ	37,0	50,0
vysokoškolské	40,1	20,2
Současná ekonomická aktivita		
pracující	82,3	74,6
studující	8,9	7,5
invalidní důchodce	2,5	7,5
v domácnosti	-	5,7
nezaměstnaný/á	6,3	4,8

Z důvodu akutního zhoršení astmatických obtíží vyhledalo lékaře v posledních 12 měsících před vyplněním dotazníku studie 40,4 % dětských a 33,0 % dospělých astmatických pacientů.

Na pravidelné kontroly k alergologovi dochází čtvrtletně polovina dětských astmatiků (51,0 %), 3,4 % dětí častěji, zbývající část dětských pacientů pravidelně navštěvuje lékaře jednou za 6 měsíců. Dospělí pacienti chodí na pravidelné čtvrtletní kontroly v 71,9 %, 5,6 % častěji a zbytek pacientů v intervalu půl roku.

Podle výsledků testu kontroly astmatu před započítáním studie vykazovalo 30,0 % úplnou kontrolu, 47,1 % částečnou kontrolu a 22,9 % dětí nedostatečnou kontrolu astmatu. U dospělých byl zřetelně vyšší podíl hůře zvládané nemoci: jen 18,5 % dospělých respondentů mělo úplnou kontrolou astmatu, 39,4 % částečnou a 42,1 % nedostatečnou kontrolu astmatu. (Graf 1)

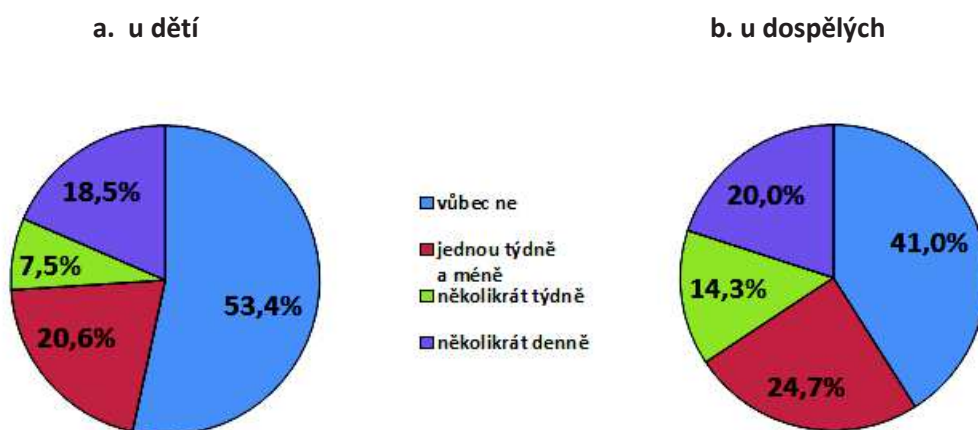
Graf 1: Výsledky testu kontroly astmatu



Stupeň kontroly astmatu neodpovídá tíži onemocnění, spíše koresponduje s úspěšností léčby. Současně ale stejné znaky, které definují těžší formy astmatu, jsou prvky, které snižují počet získaných bodů v testu kontroly astmatu, takže lze rovněž říci, že těžší formy onemocnění bývají spjaté s horšími výsledky v testu kontroly astmatu. Vzhledem k vyššímu zastoupení GINA 3 stupně astmatu u dospělých a 12 respondentům s tíží astmatu stupně GINA 4 není velký podíl nedostatečné kontroly astmatu a téměř tak velký podíl částečné kontroly překvapivý.

Jedna z otázek testu kontroly astmatu zjišťovala užívání léků pro potlačení akutně zhoršených symptomů astmatu v posledních 4 týdnech předcházejících vyplnění vstupního dotazníku. Pokud respondent odpověděl jinak než „vůbec ne“, nemohl dosáhnout plného počtu bodů za tuto otázku a tedy ani mít hodnocenu kontrolu astmatu jako úplnou. Rozdělení respondentů z hlediska užití úlevové medikace před zahájením studie je zobrazena grafem č. 2.

Graf 2: Užívání léků pro potlačení akutně zhoršených symptomů astmatu v posledních 4 týdnech (předcházejících vyplnění vstupního dotazníku)



U 97,2 % dětských astmatiků jejich rodiče uvedli, že dítě užívalo pravidelně léky na astma, 83,7 % z nich celoročně. U dospělých se jednalo o 94,1 % respondentů užívajících léky pravidelně, z nich 87,8 % celoročně. V případě zhoršení astmatu většina respondentů užívala úlevové léky, případně vyšší dávku své běžné medikace.

Výsledky získané z deníků

Zdravotní stav respondentů studie byl sledován po 4 měsíce (od 28. 10. 2013 do 2. 3. 2014) deníkovou formou.

Přehled distribuce hlavních sledovaných symptomů je uveden v tabulkách 4a a 4b. Neuváděné výsledky, např. kontakt lékaře, byly velmi málo četné (prevalence 0,2/100 osobo-dní u dětí i u dospělých). Variabilita v počtu osobo-dní byla dána vyřazením dní s udáním výskytu horečky a/nebo virózy a také různými počty validních záznamů týkajících se jednotlivých příznaků (byly vyřazeny dny, ve kterých respondent deník ve sledované otázce nevyplnil).

Tab. 4a: Distribuce sledovaných příznaků u dětí (denní prevalence na 100 osobo-dní)

	Počet osobo-dní	25. percentil	Medián	75. percentil	95. percentil	Maximum	Průměr
Kašel	13 444	13,0	15,8	19,3	26,1	30,8	16,6
Ztížené dýchání	13 444	2,6	4,0	5,6	8,7	14,2	4,4
Hvízdavé dýchání	13 448	0,9	1,0	1,9	3,5	4,4	1,4
Užití dávky léku navíc	12 972	5,5	6,9	9,2	12,3	19,8	7,2
Omezení denních aktivit	13 444						
- doma		4,3	6,1	8,7	11,4	14,1	6,5
- ve škole		0,8	2,8	6,6	9,7	12,1	3,5
- při sportu		2,6	4,9	6,5	8,6	9,4	4,5
Absence ze školy pro zhoršení astmatu	13 195	0,0	0,9	1,9	3,9	5,6	1,2

Tab. 4b: Distribuce sledovaných příznaků u dospělých (denní prevalence na 100 osobo-dní)

	Počet osobo-dní	25. percentil	Medián	75. percentil	95. percentil	Maximum	Průměr
Kašel	29 117	18,3	20,4	22,6	27,6	30,7	20,5
Ztížené dýchání	29 117	17,0	18,3	22,5	28,0	35,3	19,8
Hvízdavé dýchání	29 117	6,4	7,2	8,5	10,6	11,9	7,5
Užití dávky léku navíc	28 280	10,9	12,3	14,5	18,4	22,4	12,7
Omezení denních aktivit	29 117						
- doma		14,9	16,6	19,2	21,3	29,8	17,1
- v práci		4,3	11,3	14,5	17,8	21,3	10,2
- při sportu		2,1	3,0	4,3	5,5	7,2	3,1
Pracovní neschopnost pro zhoršení astmatu	28 289	0,0	0,4	0,9	1,8	2,6	0,6

Z porovnání údajů zjištěných u dětské kohorty s kohortou dospělých vyplývá, že řada příznaků je u dospělých četnějších; tato skutečnost bude podrobněji komentována v diskusi.

V tabulkách 5a a 5b je zobrazena distribuce expozic dětí resp. dospělých všem třem sledovaným znečišťujícím látkám v ovzduší, přičemž analýza byla provedena jednak v celém období studie a jednak s vyloučením osobo-dní s udaným výskytem horečky a/nebo virózy. Těch bylo v rámci sledovaného období poměrně málo, průměrně 11,18 % osobo-dní u dětí a 9,96% osobo-dní v kohortě dospělých. Expozice byla stanovena váženým průměrem za 24 hodin, proto v tabulkách 5a a 5b je uvedena v $\mu\text{g}/\text{m}^3$ za hodinu.

Tab. 5a: Distribuce expozice dětí v období studie (v $\mu\text{g}/\text{m}^3/\text{hod.}$)

Škodlivina	Počet osobo-dní	25. percentil	Medián	75. percentil	95. percentil	Maximum	Průměr
PM ₁₀	18 228	21,6	32,0	53,0	87,4	157,5	40,9
NO ₂	18 228	17,6	24,9	30,8	41,0	57,0	25,2
SO ₂	18 228	8,1	10,4	13,5	28,1	42,0	12,2
PM ₁₀	16 191*	21,7	32,0	52,8	86,5	156,5	40,8
NO ₂	16 191*	17,8	25,0	30,8	40,7	56,6	25,2
SO ₂	16 191*	8,1	10,4	13,5	28,1	42,0	12,2

* S vyloučením dní s udaným výskytem horečky a/nebo virózy

Tab. 5b: Distribuce expozice dospělých v období studie (v $\mu\text{g}/\text{m}^3/\text{hod.}$)

Škodlivina	Počet osobo-dní	25. percentil	Medián	75. percentil	95. percentil	Maximum	Průměr
PM ₁₀	37 696	21,5	32,5	53,6	88,7	165,7	41,6
NO ₂	37 696	17,9	25,4	31,8	41,4	57,2	25,6
SO ₂	37 696	7,8	9,4	12,3	27,6	40,9	11,5
PM ₁₀	33 940*	21,5	32,5	53,7	88,6	165,1	41,6
NO ₂	33 940*	17,9	25,2	31,7	41,2	56,8	25,6
SO ₂	33 940*	7,8	9,4	12,4	27,6	40,9	11,5

* S vyloučením dní s udaným výskytem horečky a/nebo virózy

Jak u dětí, tak u dospělých je možno si povšimnout velmi malého rozdílu mezi expozicemi konkrétní škodliviny hodnocenou v obou datových souborech (bez vyloučení vs. s vyloučením osobo-dní s udaným výskytem horečky a/nebo virózy).

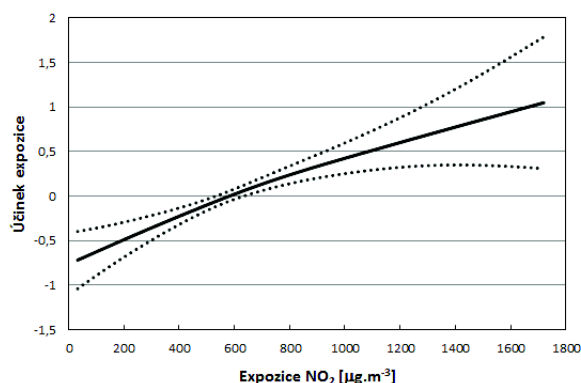
3.2.2 Výsledky modelů

3.2.2.1 Grafická část: znázornění efektu v den expozice

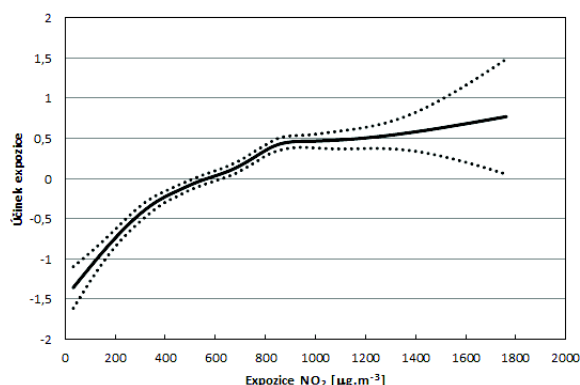
Asociace mezi krátkodobými koncentracemi sledovaných škodlivin a zdravotními efekty byla hodnocena pomocí modelů GAM. Účinek expozice jednotlivých sledovaných škodlivin na výskyt tří klinicky nejdůležitějších příznaků: kašel, sdruženou kategorii „ztížené a hvízdavé dýchání“ a užití úlevového léku z důvodu akutního zhoršení astmatických obtíží (užití dávky léku navíc k pravidelně zavedené medikaci) v den expozice (lag 0) je zobrazen grafy 3a – 5b. (Grafy 3a – 5b v původní podobě vypracoval Ing. Marek Brabec, Ph.D. pro účely společných prezentací.)

Graf 3: Účinek expozice NO₂ na pravděpodobnost výskytu ztíženého a/nebo hvízdavého dýchání

Graf 3a: u dětí (N = 147)



Graf 3b: u dospělých (N = 304)

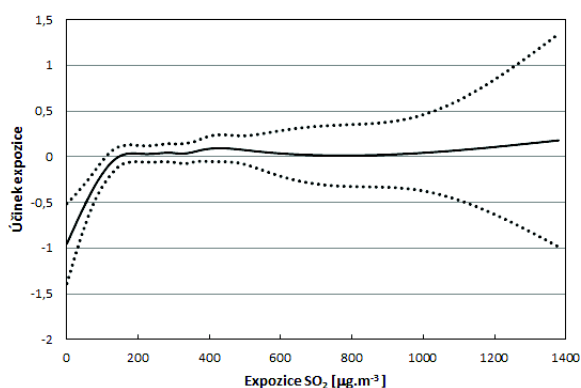


Zřetelný, signifikantní vztah mezi zvýšením expozice NO₂ a zvýšeným výskytem ztíženého a/nebo hvízdavého dýchání je evidentní jak u dětí, tak u dospělých.

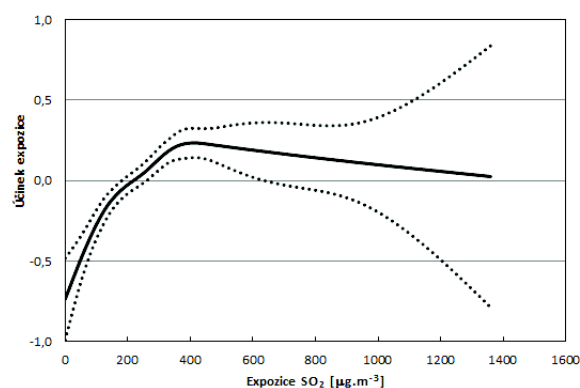
Rozestup hraničních linií - tečkované: asymptotic interval limits - odpovídá šířce intervalu spolehlivosti a souvisí s počtem datových bodů - osob, pro které byla vypočtena daná hodnota expozice, jež je v grafu vyjádřena jako summa hodinových expozic za 24 hodin. V případě dospělých (početně dvojnásobné kohorty) je asociace určena přesněji ve větším rozmezí hodnocených expozic a k širšímu rozestupu hraničních linií dochází u vyšších hodnot expozic než u dětí.

Graf 4: Účinek expozice SO₂ na pravděpodobnost výskytu kašle

Graf 4a: u dětí (N = 147)

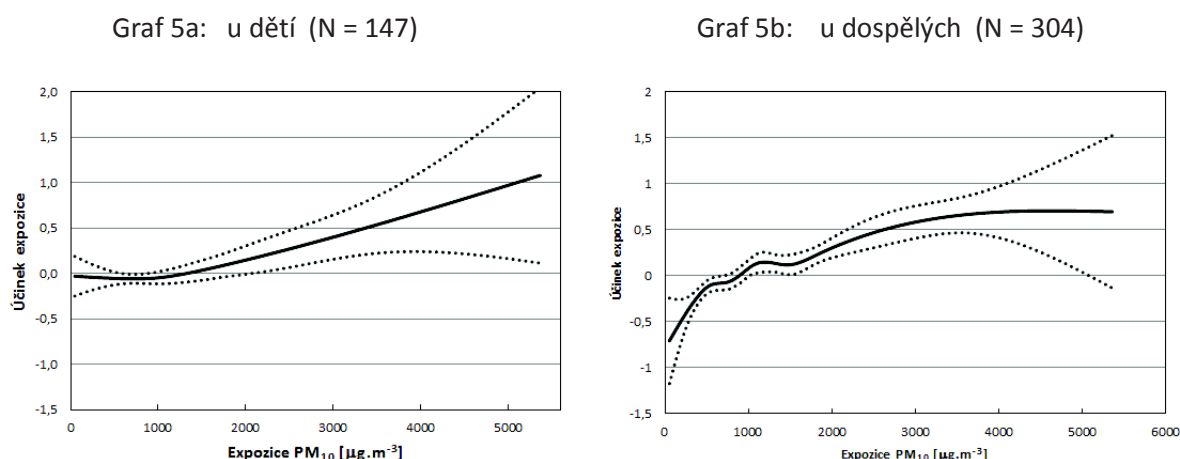


Graf 4b: u dospělých (N = 304)



Účinek expozice SO₂ na pravděpodobnost výskytu kašle byl jedním z nejhůře hodnotitelných vztahů, nicméně pro relativně nízké expozice, které jsou pro SO₂ v současnosti typické, tedy současně se jedná o oblasti s dostatkem datových bodů v rámci studie (levá část grafu), je zřetelná pozitivní signifikantní asociace, a to jak u dětí, tak u dospělých. Méně vyjádřený účinek vyšší expozice je pravděpodobně artefakt způsobený nízkým počtem takto exponovaných respondentů studie (malý počet datových bodů se projevuje i šířkou rozestupu hraničních linií).

Graf 5: Účinek expozice PM₁₀ na pravděpodobnost užití úlevové dávky léku



Účinek expozice PM₁₀ na pravděpodobnost užití úlevové dávky léku u dětí a u dospělých byl jen mírně vyjádřen, nicméně jedná se u obou skupin o signifikantní efekt, jak plyne z výsledků výpočtů.

3.2.2.2 Vlastní analytická část: výsledky výpočtů

Účinek expozice jednotlivým škodlivinám byl hodnocen zvlášť u dětí (N = 147) a zvlášť pro dospělé (N = 304) pro čtyři sledované zdravotní výstupy: kašel, ztížené a/nebo hvízdavé dýchání, omezení denních aktivit (sdružená kategorie omezení denních aktivit doma a/nebo ve škole/v práci a/nebo při sportu) a užití úlevové dávky navíc k pravidelné kontrolující medikaci (kvalitativní kategoriální dichotomická odpověď ano/ne).

Všechny tyto analýzy byly prováděny na datovém souboru očištěném od osobo-dní s udaným výskytem horečky a/nebo virózy.

Byl studován jak okamžitý, tak oddálený účinek expozice: analýzy byly prováděny jednak pro den expozice (lag 0) a dále pro postupně 5 dní zpoždění (lag 1-5). Kromě toho byl zkoumán efekt expozice v uplynulých dnech pomocí klouzavého průměru jedno- až pětidenního (avg 1-5). Celkem se tedy jedná o 33 modelů pro každý ze čtyř sledovaných výstupů, pro každou kohortu, úhrnem 264 modelů, jejichž výstupy jsou zobrazeny v tabulkách 6 - 13.

Vždy je uvedena p-hodnota a AIC, přičemž oba tyto parametry často dosahují nejnižší (nejlepší) hodnoty v tomtéž lagu či klouzavém průměru; pokud ke shodě nedošlo, byla dána přednost p-hodnotě (rozdíly v AIC mezi dvěma „vítěznými“ lagy bývají velmi malé). Shoda v těchto parametrech je nenáhodná: nejnižší p-hodnota popisuje přesnost výpočtu z hlediska statistické významnosti, zatímco nejnižší AIC označuje nejpresnější model v jeho konkrétní podobě. Obvykle, ale ne vždy, je nejnižší p-hodnota spjata s nejvyšším odds ratio (OR). Pro každý výpočet je rovněž uvedena horní a dolní mez 95-ti % intervalu spolehlivosti (95% CI).

Závěrem byla provedena analýza, ve které byl výskyt horečky a/nebo virózy pojímán jakožto závislá proměnná na expozici znečišťujícím látkám v ovzduší. Tato analýza byla pochopitelně provedena na všech získaných osobo-dnech.

a) výsledky v dětské kohortě (N = 147)

Kašel

Při hodnocení expozice PM_{10} vychází jako jediný statisticky signifikantní výsledek ($p = 0,010$) efekt v lag 5; pro avg 5 se jedná o hraniční signifikanci ($p = 0,0536$). OR pro zvýšení expozice o $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ v 95 % intervalu statistické spolehlivosti je pro lag 5 $OR = 1,026$, 95%CI (1,006-1,046) a pro avg 5 je $OR = 1,032$ (1,000 - 1,065). Jedná se tedy o slabý oddálený vliv, který však je obvykle násoben reálným zvýšením expozice, jež dosahuje často několika desítek $\mu\text{g}/\text{m}^3$.

Pro NO_2 jsou účinky na výskyt kašle u astmatických dětí silnější s menší prodlevou: nejsilnější je efekt expozice 2. den (lag 1) $OR = 1,096$ (1,036-1,160) a čtyřdenního klouzavého průměru expozice (avg 4) $OR = 1,181$ (1,090-1,279). Všechny „kratší lagy“ (0-3) a zcela všechny klouzavé průměry (avg 1-5) expozice NO_2 u dětí mají statisticky signifikantní efekt.

Expozice SO_2 měla nejsilnější účinek ze všech tří sledovaných škodlivin. Ve všech sledovaných dnech okamžitého i oddáleného efektu měla změna expozice SO_2 signifikantní vliv na výskyt kašle u dětí. Při hodnocení jednotlivých dní byl efekt nejsilnější v den expozice (lag 0) $OR 1,199$ (1,066-1,348). Při hodnocení klouzavých průměrů byl účinek zvýšení expozice nejmarkantnější u třídenního klouzavého průměru, nicméně i efekt delších klouzavých průměrů byl silný: navýšení o cca 25% ($OR 1,245$ -1,261) pro zvýšení o $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ u avg 2-5.

Účinek expozice je silnější v případě zvýšení klouzavého průměru než prosté zvýšení jednodenní koncentrace škodlivin ve kterémkoliv dni předcházejícím expozici včetně dne expozice (lag 0). Kompletní výsledky analýzy pro závisle proměnnou kašel u dětí jsou uvedeny v tabulce 6.

Ztížené a/nebo hvízdavé dýchání

Vliv všech tří sledovaných škodlivin měl signifikantní účinek na nejtypičtější astmatické obtíže, ztížené a/nebo hvízdané dýchání, u dětí ve všech analyzovaných klouzavých průměrech (avg 1-5) i z hlediska okamžitého a oddáleného efektu jednodenní expozice (lag 0-5), kromě jednoho případu, lag 5 u SO_2 , kdy se jednalo o hraničně signifikantní efekt. (Tabulka 7.)

Zvýšení expozice PM_{10} vykazovalo nejsilnější efekt s jednodenním zpožděním (lag 1) $OR = 1,079$ (1,044 - 1,116). U klouzavých průměrů efekt vzrůstá s jejich prodlužováním, nejsilnější je pro pětidenní klouzavý průměr, $OR = 1,164$ (1,106 - 1,225) pro zvýšení o $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$.

Účinek zvýšené expozice NO_2 na ztížené a/nebo hvízdavé dýchání byl nejsilnější v den expozice (lag 0), $OR = 1,306$ (1,180 - 1,446). Z hlediska klouzavých průměrů, poměr šancí OR stoupá od asociace se zvýšením jednodenního průměru, z hodnoty 1,305, až na téměř dvojnásobek nárůstu šance, $OR = 1,593$, u asociace pravděpodobnosti zdravotního výstupu se zvýšením pětidenního klouzavého průměru (avg 5).

Zvýšení expozice SO_2 bylo asociováno s nejnižším AIC a nejvyšším poměrem šancí OR v den expozice, $OR = 1,712$ (1,398 - 2,097), a z hlediska klouzavých průměrů byl efekt nejsilnější v případě avg 2, $OR = 1,947$ (1,555 - 2,438), nicméně efekt byl velmi silný u všech klouzavých průměrů (zvýšení šancí o 70,3 – 94,7 % s každým zvýšením expozice o $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$).

Tab. 6

Účinek zvýšení expozice sledovaným znečišťujícím látkám ve venkovním ovzduší o 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ na výskyt kašle u dětí (N = 147).

škodlivina	L/A dnů*	OR	95% CI	p	AIC
PM ₁₀	L0	1,008	0,987 - 1,030	0,46030	8834,9
	L1	1,016	0,995 - 1,037	0,14600	8833,2
	L2	1,011	0,990 - 1,031	0,30990	8834,4
	L3	1,018	0,998 - 1,039	0,07970	8832,2
	L4	1,013	0,994 - 1,034	0,18450	8833,6
	L5	1,026	1,006 - 1,046	0,01040	8828,8
	A1	1,008	0,987 - 1,030	0,44410	8914,4
	A2	1,017	0,992 - 1,043	0,17610	8913,0
	A3	1,021	0,993 - 1,050	0,14120	8912,5
	A4	1,029	0,998 - 1,060	0,06850	8911,2
	A5	1,032	1,000 - 1,065	0,05360	8910,8
NO ₂	L0	1,087	1,023 - 1,154	0,00663	8828,0
	L1	1,096	1,036 - 1,160	0,00133	8824,9
	L2	1,086	1,029 - 1,146	0,00281	8826,3
	L3	1,070	1,014 - 1,128	0,01300	8829,1
	L4	1,029	0,976 - 1,084	0,29100	8834,4
	L5	1,037	0,983 - 1,094	0,18390	8833,8
	A1	1,088	1,025 - 1,155	0,00593	8907,3
	A2	1,132	1,058 - 1,212	< 0,001	8901,7
	A3	1,161	1,078 - 1,251	< 0,001	8898,8
	A4	1,181	1,090 - 1,279	< 0,001	8897,7
	A5	1,171	1,078 - 1,273	< 0,001	8900,5
SO ₂	L0	1,199	1,066 - 1,348	0,00248	8825,8
	L1	1,141	1,033 - 1,259	0,00899	8828,0
	L2	1,129	1,032 - 1,235	0,00806	8828,3
	L3	1,112	1,024 - 1,208	0,01160	8829,3
	L4	1,121	1,038 - 1,210	0,00353	8827,0
	L5	1,107	1,027 - 1,193	0,00762	8828,4
	A1	1,201	1,068 - 1,350	0,00215	8905,1
	A2	1,252	1,100 - 1,424	< 0,001	8902,7
	A3	1,261	1,109 - 1,435	< 0,001	8902,0
	A4	1,246	1,100 - 1,410	< 0,001	8902,3
	A5	1,245	1,105 - 1,404	< 0,001	8901,5

* L0 - L5 (*lag day 0 - 5*) účinek zpožděný o 0 až 5 dnů;

A1 - A5 (*moving average*) zpožděný účinek klouzavého průměru expozice za 1 den až 5 dnů

Tab. 7

Účinek zvýšené expozice škodlivinám na výskyt ztíženého a/nebo hvízdaného dýchání u dětí

N = 147

škodlivina	L/A dnů*	OR	95% CI	p	AIC
PM ₁₀	L0	1,072	1,039 - 1,106	< 0,001	3493,2
	L1	1,079	1,044 - 1,116	< 0,001	3482,1
	L2	1,052	1,018 - 1,087	0,00238	3492,1
	L3	1,061	1,027 - 1,096	< 0,001	3488,2
	L4	1,065	1,031 - 1,099	< 0,001	3487,0
	L5	1,044	1,010 - 1,079	0,01150	3495,0
	A1	1,072	1,040 - 1,106	< 0,001	3538,2
	A2	1,110	1,066 - 1,155	< 0,001	3524,0
	A3	1,130	1,079 - 1,182	< 0,001	3522,1
	A4	1,149	1,093 - 1,207	< 0,001	3518,3
	A5	1,164	1,106 - 1,225	< 0,001	3515,0
NO ₂	L0	1,306	1,180 - 1,446	< 0,001	3484,7
	L1	1,287	1,166 - 1,421	< 0,001	3475,4
	L2	1,196	1,095 - 1,308	< 0,001	3495,9
	L3	1,202	1,100 - 1,313	< 0,001	3495,1
	L4	1,216	1,112 - 1,331	< 0,001	3493,1
	L5	1,159	1,059 - 1,268	0,00129	3500,9
	A1	1,305	1,180 - 1,444	< 0,001	3530,1
	A2	1,399	1,249 - 1,567	< 0,001	3522,7
	A3	1,450	1,283 - 1,639	< 0,001	3520,7
	A4	1,514	1,329 - 1,725	< 0,001	3517,3
	A5	1,593	1,387 - 1,830	< 0,001	3512,4
SO ₂	L0	1,712	1,398 - 2,097	< 0,001	3472,9
	L1	1,502	1,265 - 1,784	< 0,001	3480,0
	L2	1,274	1,110 - 1,462	< 0,001	3500,0
	L3	1,262	1,103 - 1,444	< 0,001	3500,6
	L4	1,218	1,066 - 1,391	0,00373	3493,5
	L5	1,137	0,996 - 1,297	0,05730	3497,4
	A1	1,703	1,392 - 2,082	< 0,001	3520,1
	A2	1,947	1,555 - 2,438	< 0,001	3513,5
	A3	1,898	1,517 - 2,376	< 0,001	3516,5
	A4	1,769	1,424 - 2,198	< 0,001	3521,9
	A5	1,704	1,381 - 2,103	< 0,001	3524,1

* L0 - L5 (*lag day* 0 - 5) účinek zpožděný o 0 až 5 dnů;

A1 - A5 (*moving average*) zpožděný účinek klouzavého průměru expozice za 1 den až 5 dnů

Tab. 8

Účinek zvýšené expozice sledovaným znečišťujícím látkám ve venkovním ovzduší na četnost užití úlevové medikace - dávky léku navíc u dětí

N = 147

škodlivina	L/A dnů*	OR	95% CI	p	AIC
PM ₁₀	L0	1,047	1,020 - 1,075	< 0,001	4796,5
	L1	1,036	1,008 - 1,066	0,01210	4787,1
	L2	1,021	0,993 - 1,049	0,14800	4790,3
	L3	1,030	1,002 - 1,058	0,03780	4787,8
	L4	1,039	1,012 - 1,067	0,00432	4784,4
	L5	1,028	1,000 - 1,057	0,05400	4788,7
	A1	1,047	1,020 - 1,075	< 0,001	4839,2
	A2	1,066	1,034 - 1,099	< 0,001	4834,2
	A3	1,059	1,018 - 1,100	0,00403	4828,7
	A4	1,069	1,025 - 1,115	0,00186	4826,9
	A5	1,082	1,035 - 1,130	0,00044	4824,3
NO ₂	L0	1,206	1,108 - 1,312	< 0,001	4788,4
	L1	1,125	1,037 - 1,221	0,00478	4784,8
	L2	1,095	1,013 - 1,183	0,02300	4787,0
	L3	1,095	1,013 - 1,182	0,02160	4786,7
	L4	1,114	1,031 - 1,202	0,00598	4784,4
	L5	1,091	1,009 - 1,180	0,02950	4787,4
	A1	1,206	1,109 - 1,312	< 0,001	4831,1
	A2	1,252	1,139 - 1,377	< 0,001	4828,3
	A3	1,273	1,149 - 1,411	< 0,001	4828,7
	A4	1,293	1,159 - 1,443	< 0,001	4828,9
	A5	1,290	1,141 - 1,458	< 0,001	4819,0
SO ₂	L0	1,311	1,107 - 1,552	0,00170	4783,1
	L1	1,281	1,114 - 1,473	< 0,001	4782,8
	L2	1,233	1,088 - 1,398	0,00105	4782,4
	L3	1,249	1,115 - 1,400	< 0,001	4779,3
	L4	1,255	1,132 - 1,393	< 0,001	4776,9
	L5	1,177	1,063 - 1,304	0,00177	4784,1
	A1	1,315	1,110 - 1,557	0,00150	4825,7
	A2	1,443	1,205 - 1,728	< 0,001	4821,6
	A3	1,470	1,229 - 1,759	< 0,001	4819,5
	A4	1,498	1,261 - 1,779	< 0,001	4817,0
	A5	1,521	1,291 - 1,792	< 0,001	4814,3

* L0 - L5 (*lag day* 0 - 5) účinek zpožděný o 0 až 5 dnů;

A1 - A5 (*moving average*) zpožděný účinek klouzavého průměru expozice za 1 den až 5 dnů

Tab. 9

Účinek zvýšené expozice škodlivinám na **výskyt omezení denních aktivit u dětí**

N = 147

škodlivina	L/A dnů*	OR	95% CI	p	AIC
PM ₁₀	L0	1,016	0,991 - 1,042	0,21528	6727,8
	L1	1,025	1,001 - 1,051	0,04450	6725,3
	L2	1,025	1,001 - 1,049	0,04251	6725,2
	L3	1,042	1,018 - 1,066	< 0,001	6717,1
	L4	1,048	1,025 - 1,072	< 0,001	6713,1
	L5	1,044	1,020 - 1,068	< 0,001	6716,3
	A1	1,016	0,991 - 1,042	0,20776	6799,5
	A2	1,030	1,000 - 1,061	0,04934	6797,4
	A3	1,043	1,008 - 1,078	0,01420	6795,4
	A4	1,062	1,025 - 1,101	< 0,001	6790,4
	A5	1,080	1,041 - 1,121	< 0,001	6784,8
NO ₂	L0	1,155	1,073 - 1,243	< 0,001	6714,8
	L1	1,159	1,082 - 1,240	< 0,001	6711,0
	L2	1,130	1,059 - 1,204	< 0,001	6715,0
	L3	1,128	1,059 - 1,201	< 0,001	6714,8
	L4	1,144	1,074 - 1,218	< 0,001	6712,1
	L5	1,134	1,063 - 1,210	< 0,001	6715,2
	A1	1,155	1,073 - 1,243	< 0,001	6786,6
	A2	1,227	1,128 - 1,335	< 0,001	6778,4
	A3	1,274	1,163 - 1,397	< 0,001	6773,9
	A4	1,322	1,198 - 1,458	< 0,001	6769,4
	A5	1,370	1,237 - 1,518	< 0,001	6764,4
SO ₂	L0	1,427	1,234 - 1,650	< 0,001	6705,5
	L1	1,371	1,210 - 1,553	< 0,001	6705,2
	L2	1,309	1,173 - 1,460	< 0,001	6706,3
	L3	1,293	1,171 - 1,428	< 0,001	6705,1
	L4	1,283	1,171 - 1,406	< 0,001	6703,1
	L5	1,182	1,080 - 1,294	< 0,001	6716,6
	A1	1,425	1,233 - 1,648	< 0,001	6777,4
	A2	1,629	1,384 - 1,917	< 0,001	6766,1
	A3	1,679	1,429 - 1,974	< 0,001	6761,5
	A4	1,679	1,438 - 1,961	< 0,001	6758,9
	A5	1,679	1,446 - 1,949	< 0,001	6756,1

* L0 - L5 (*lag day* 0 - 5) účinek zpožděný o 0 až 5 dnů;

A1 - A5 (*moving average*) zpožděný účinek klouzavého průměru expozice za 1 den až 5 dnů

Užití úlevové medikace - dávky léku navíc

Kompletní výsledky analýzy pro závisle proměnnou užití úlevové medikace u dětí jsou uvedeny v tabulce 8.

Expozice PM_{10} zvýšená o $10 \mu g/m^3$ má slabý, leč ve většině sledovaných dní signifikantní efekt kolísající mezi 3,0 a 4,7 % (lag 0) zvýšení šancí užití úlevové medikace u dětí. Účinek zvýšení klouzavého průměru expozice PM_{10} je nejsilnější v nejdelším analyzovaném průměru, pětidením; OR 1,082 (1,035-1,130).

Efekt krátkodobě zvýšené expozice NO_2 byl nejsilnější v den expozice (OR 1,206) z hlediska jednotlivých dní, nicméně signifikantní byl ve všech sledovaných dnech i klouzavých průměrech, kde dosáhl nejsilnějších účinků v nejdelších průměrech: OR 1,293 v avg 4 a OR 1,290 v avg 5.

Expozice SO_2 měla při zvýšení o $10 \mu g/m^3$ silný signifikantní účinek ve všech analýzách, nejsilnější v den expozice (OR 1,311 v lag 0) resp. v asociaci užití úlevové dávky a nejdelšího klouzavého průměru expozic (OR 1,521 v avg 5).

Omezení denních aktivit

Účinek zvýšené expozice PM_{10} na omezení denních aktivit dětí byl ve většině sledovaných dní signifikantní, pouze v den expozice nebyl prokázán. Dosahoval v nejsilnějším případě 4,8 % zvýšení šancí (lag 4) resp. 8 % v případě pětidenního klouzavého průměru.

Účinek NO_2 byl nejsilnější v den následující po expozici (lag 1), OR 1,159 (1,082 - 1,240), nicméně ve všechny sledované dny (lag 0-5) i klouzavé průměry (avg 1-5) byl signifikantní; nejsilnější efekt v klouzavých průměrech měl 5-tidenní průměr zvýšení expozice (OR 1,370).

Pro SO_2 se ve všech sledovaných dnech i klouzavých průměrech jednalo o silný signifikantní efekt, nejsilnější v den expozice (OR 1,427) resp. v klouzavých průměrech avg 3-5 shodně OR 1,679. Všechny výsledky získané pro dětskou kohortu jsou zobrazeny v tabulce 9.

b) výsledky v kohortě dospělých (N = 304)

Kašel

Kompletní výsledky analýzy prevalence kašle u sledovaných dospělých ve vztahu k nárůstu expozice znečišťujícími látkami venkovního ovzduší o $10 \mu g/m^3$ jsou uvedeny v tabulce 10. Až na výjimky, na které bude upozorněno, se jedná o signifikantní výsledky.

Při hodnocení efektu zvýšení expozice PM_{10} byl účinek nejsilnější v den expozice (OR = 1,058) a v třídením klouzavém průměru expozice (OR = 1,085). Vyjma poslední lag (lag 5) byly všechny výsledky signifikantní (pro všechny ostatní lags a pro všechny klouzavé průměry).

Zvýšení expozice NO₂ mělo nejsilnější efekt v den expozice (OR = 1,270) a v dvoudenním klouzavém průměru expozice (OR = 1,301). Vyjma posledního lagu (lag 5) byly všechny výsledky signifikantní (pro všechny ostatní lagy a pro všechny klouzavé průměry).

Účinek zvýšení expozice SO₂ byl prokázán signifikantní jen pro den expozice a den přecházející (lagy 0 a 1), OR = 1,391 byl nejvyšší poměr šancí výskytu kašle u dospělých (lag 0). Z hlediska hodnocení efektu klouzavých průměrů byl dominantní dvoudenní klouzavý průměr expozice (OR = 1,467), nicméně změny všech klouzavých průměrů vykazovaly signifikantní účinek.

Ztížené a/nebo hvízdavé dýchání

Nejcharakterističtější sledovaný příznak astmatu, ztížené a/nebo hvízdavé dýchání, byl u dospělých signifikantně ovlivněn všemi škodlivinami, jež byly předmětem zkoumání. Jejich účinek byl prokázán pro všechny jednotlivé dny (lag 0 - 5) i klouzavé průměry (avg 1 - 5). Kompletní výsledky jsou předloženy v tabulce 11.

Pro PM₁₀ byl nejsilnější účinek zvýšení expozice prokázán v den expozice a den předcházející (lagy 0 a 1), OR = 1,087 resp. 1,086, a nejdelší klouzavý průměr (avg 5), OR = 1,160.

NO₂ nejvíce ovlivňoval výskyt ztíženého a/nebo hvízdavého dýchání u dospělých v den expozice, zvýšením poměru šancí o 37% při zvýšení o 10 µg/m³. Klouzavé průměry avg 2-5 mají srovnatelný efekt: OR se pohybují mezi 1,453 a 1,494 s 95%CI od (1,392-1,516) do (1,418-1,573).

Zvýšení expozice SO₂ mělo u dospělých ve všech sledovaných dnech i klouzavých průměrech signifikantní efekt. V den expozice dosahovalo zvýšení poměru šancí výskytu ztíženého a/nebo hvízdavého dýchání 66,9 % a v dvoudenním klouzavém průměru 86,8 % při zvýšení o 10 µg/m³.

Užití úlevové medikace - dávky léku navíc

Užití „záchranné medikace“ u dospělých vykazovalo signifikantní ovlivnění sledovanými škodlivinami ve venkovním ovzduší pro většinu lagů i avg. Přehled výsledků je v tabulce 12.

PM₁₀ mělo signifikantní vliv na sledovaný příznak ve všech hodnocených dnech (lag 0-5) i klouzavých průměrech (av 1-5). Nejsilnější efekt jednotlivých dní byl v den expozice a den přecházející (lagy 0 a 1), OR = 1,070 resp. 1,071 s 95 % intervaly spolehlivosti (1,055 - 1,086) resp. (1,056 - 1,086). Z hlediska analýzy klouzavých průměrů byl nejsilnější efekt prokázán pro nejdelší avg 5: nárůst šancí užití úlevové dávky byl o 11,6 % při zvýšení expozice o 10 µg/m³.

Účinek zvýšení expozice NO₂ na frekvenci užití úlevového léku byl u dospělých signifikantní ve všech hodnocených dnech vyjma lag 5. Nejsilnější efekt byl v den expozice: OR = 1,277 a ve dvoudenním klouzavém průměru: OR = 1,340.

U SO₂ byl prokázán signifikantní účinek na sledovanou závisle proměnnou v jednotlivých dnech pouze pro kratší odstupy od expozice (lag 0-2), přičemž nejsilnější byl v den expozice (lag 0), kdy nárůst šancí užití úlevového léku byl 41,8 %. Klouzavé průměry sice vykazovaly signifikantní efekt všechny (avg 1-5), nicméně nejprůkaznější byl pro dva nejkratší z nich, avg 1 a 2. V hodnocení jednodenního klouzavého průměru byl OR 1,414 a ve dvoudenním 1,440; asociace změn obou klouzavých průměrů jsou srovnatelné z hlediska p-hodnot i AIC (rozdíl 2,4).

Tab. 10

Účinek zvýšení expozice sledovaným znečišťujícími látkám ve venkovním ovzduší o 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ na výskyt kašle u dospělých (N = 304).

škodlivina	L/A dnů*	OR	95% CI	p	AIC
PM ₁₀	L0	1,058	1,042 - 1,074	< 0,001	16356,7
	L1	1,049	1,034 - 1,065	< 0,001	16369,3
	L2	1,026	1,012 - 1,039	< 0,001	16394,9
	L3	1,018	1,005 - 1,031	0,00705	16401,9
	L4	1,020	1,007 - 1,033	0,00287	16400,3
	L5	1,012	0,998 - 1,025	0,08398	16406,1
	A1	1,058	1,042 - 1,073	< 0,001	16532,0
	A2	1,079	1,060 - 1,098	< 0,001	16516,8
	A3	1,085	1,064 - 1,107	< 0,001	16521,8
	A4	1,084	1,061 - 1,108	< 0,001	16531,5
	A5	1,082	1,059 - 1,106	< 0,001	16537,3
NO ₂	L0	1,270	1,213 - 1,330	< 0,001	16305,5
	L1	1,142	1,099 - 1,186	< 0,001	16362,9
	L2	1,082	1,043 - 1,123	< 0,001	16391,4
	L3	1,053	1,015 - 1,092	0,00624	16401,6
	L4	1,040	1,002 - 1,079	0,04010	16404,9
	L5	1,020	0,983 - 1,059	0,29250	16408,0
	A1	1,270	1,213 - 1,329	< 0,001	16480,5
	A2	1,301	1,236 - 1,369	< 0,001	16483,2
	A3	1,287	1,219 - 1,359	< 0,001	16501,7
	A4	1,276	1,205 - 1,352	< 0,001	16516,3
	A5	1,246	1,176 - 1,319	< 0,001	16527,6
SO ₂	L0	1,391	1,269 - 1,525	< 0,001	16363,9
	L1	1,223	1,131 - 1,322	< 0,001	16387,4
	L2	1,056	0,993 - 1,123	0,08234	16406,1
	L3	1,014	0,954 - 1,078	0,65027	16408,9
	L4	0,974	0,919 - 1,033	0,38330	16408,3
	L5	0,956	0,903 - 1,011	0,11750	16406,6
	A1	1,387	1,266 - 1,520	< 0,001	16539,5
	A2	1,467	1,324 - 1,626	< 0,001	16535,5
	A3	1,336	1,207 - 1,478	< 0,001	16556,9
	A4	1,143	1,059 - 1,233	< 0,001	16572,5
	A5	1,105	1,023 - 1,194	0,01098	16577,8

* L0 - L5 (*lag day 0 - 5*) účinek zpožděný o 0 až 5 dnů;

A1 - A5 (*moving average*) zpožděný účinek klouzavého průměru expozice za 1 den až 5 dnů

Tab. 11

Účinek zvýšené expozice škodlivinám na výskyt ztíženého a/nebo hvízdaného dýchání
u dospělých

N = 304

škodlivina	L/A dnů*	OR	95% CI	p	AIC
PM ₁₀	L0	1,087	1,073 - 1,102	< 0,001	20870,0
	L1	1,086	1,074 - 1,099	< 0,001	20865,2
	L2	1,057	1,045 - 1,070	< 0,001	20952,0
	L3	1,041	1,029 - 1,054	< 0,001	20984,4
	L4	1,043	1,031 - 1,056	< 0,001	20978,2
	L5	1,033	1,020 - 1,045	< 0,001	21000,6
	A1	1,087	1,073 - 1,101	< 0,001	21067,9
	A2	1,119	1,104 - 1,134	< 0,001	21000,1
	A3	1,151	1,131 - 1,172	< 0,001	20981,6
	A4	1,157	1,135 - 1,179	< 0,001	20996,1
	A5	1,160	1,137 - 1,183	< 0,001	21004,4
NO ₂	L0	1,370	1,315 - 1,427	< 0,001	20797,0
	L1	1,265	1,221 - 1,312	< 0,001	20861,9
	L2	1,172	1,133 - 1,212	< 0,001	20946,5
	L3	1,099	1,063 - 1,137	< 0,001	20996,0
	L4	1,095	1,058 - 1,132	< 0,001	20998,2
	L5	1,080	1,043 - 1,118	< 0,001	21007,3
	A1	1,367	1,312 - 1,424	< 0,001	20995,3
	A2	1,453	1,392 - 1,516	< 0,001	20959,8
	A3	1,479	1,413 - 1,548	< 0,001	20971,8
	A4	1,485	1,414 - 1,559	< 0,001	21004,2
	A5	1,494	1,418 - 1,573	< 0,001	21024,9
SO ₂	L0	1,669	1,543 - 1,805	< 0,001	20862,9
	L1	1,384	1,313 - 1,459	< 0,001	20929,9
	L2	1,213	1,144 - 1,287	< 0,001	20989,2
	L3	1,126	1,066 - 1,189	< 0,001	21009,5
	L4	1,080	1,025 - 1,138	0,00369	21019,1
	L5	1,053	1,001 - 1,107	0,0455	21023,3
	A1	1,662	1,537 - 1,796	< 0,001	21060,0
	A2	1,868	1,708 - 2,043	< 0,001	21036,1
	A3	1,599	1,490 - 1,716	< 0,001	21083,1
	A4	1,528	1,427 - 1,636	< 0,001	21114,9
	A5	1,466	1,372 - 1,565	< 0,001	21142,2

* L0 - L5 (*lag day 0 - 5*) účinek zpožděný o 0 až 5 dnů;

A1 - A5 (*moving average*) zpožděný účinek klouzavého průměru expozice za 1 den až 5 dnů

Tab. 12

Účinek zvýšené expozice sledovaným znečišťujícími látkám ve venkovním ovzduší na četnost užití úlevové medikace - dávky léku navíc u dospělých

N = 304

škodlivina	L/A dnů*	OR	95% CI	p	AIC
PM ₁₀	L0	1,070	1,055 - 1,086	< 0,001	14108,3
	L1	1,071	1,056 - 1,086	< 0,001	14101,0
	L2	1,036	1,021 - 1,051	< 0,001	14159,5
	L3	1,036	1,020 - 1,051	< 0,001	14157,2
	L4	1,037	1,022 - 1,052	< 0,001	14154,7
	L5	1,025	1,009 - 1,040	0,00161	14167,9
	A1	1,070	1,055 - 1,086	< 0,001	14271,3
	A2	1,096	1,078 - 1,114	< 0,001	14237,4
	A3	1,103	1,083 - 1,123	< 0,001	14245,9
	A4	1,110	1,089 - 1,132	< 0,001	14247,3
	A5	1,116	1,093 - 1,139	< 0,001	14247,9
NO ₂	L0	1,277	1,218 - 1,338	< 0,001	14086,8
	L1	1,208	1,159 - 1,260	< 0,001	14112,0
	L2	1,082	1,038 - 1,127	< 0,001	14164,2
	L3	1,050	1,008 - 1,094	0,01850	14171,7
	L4	1,071	1,028 - 1,116	0,00106	14166,2
	L5	1,035	0,992 - 1,079	0,11300	14174,4
	A1	1,274	1,216 - 1,335	< 0,001	14250,7
	A2	1,340	1,273 - 1,411	< 0,001	14230,0
	A3	1,324	1,253 - 1,399	< 0,001	14253,8
	A4	1,317	1,241 - 1,397	< 0,001	14270,3
	A5	1,330	1,249 - 1,416	< 0,001	14275,2
SO ₂	L0	1,418	1,312 - 1,533	< 0,001	14111,1
	L1	1,265	1,185 - 1,351	< 0,001	14143,5
	L2	1,086	1,009 - 1,170	0,02750	14173,4
	L3	1,053	0,983 - 1,128	0,14200	14175,2
	L4	1,054	0,988 - 1,124	0,10800	14175,2
	L5	1,042	0,979 - 1,109	0,19100	14175,8
	A1	1,414	1,308 - 1,528	< 0,001	14274,5
	A2	1,440	1,325 - 1,564	< 0,001	14276,9
	A3	1,377	1,266 - 1,498	< 0,001	14297,7
	A4	1,325	1,219 - 1,440	< 0,001	14311,1
	A5	1,291	1,190 - 1,402	< 0,001	14318,3

* L0 - L5 (*lag day* 0 - 5) účinek zpožděný o 0 až 5 dnů;

A1 - A5 (*moving average*) zpožděný účinek klouzavého průměru expozice za 1 den až 5 dnů

Tab. 13

Účinek zvýšené expozice škodlivinám na výskyt omezení denních aktivit u dospělých

N = 304

škodlivina	L/A dnů*	OR	95% CI	p	AIC
PM ₁₀	L0	1,074	1,059 - 1,089	< 0,001	17302,3
	L1	1,075	1,062 - 1,089	< 0,001	17294,7
	L2	1,047	1,033 - 1,061	< 0,001	17353,6
	L3	1,034	1,020 - 1,048	< 0,001	17372,1
	L4	1,035	1,022 - 1,049	< 0,001	17369,1
	L5	1,027	1,013 - 1,041	< 0,001	17380,0
	A1	1,074	1,060 - 1,090	< 0,001	17491,3
	A2	1,102	1,086 - 1,118	< 0,001	17447,3
	A3	1,114	1,096 - 1,133	< 0,001	17444,4
	A4	1,120	1,100 - 1,140	< 0,001	17452,6
	A5	1,124	1,103 - 1,145	< 0,001	17457,4
NO ₂	L0	1,376	1,319 - 1,436	< 0,001	17199,2
	L1	1,267	1,220 - 1,315	< 0,001	17265,6
	L2	1,154	1,112 - 1,198	< 0,001	17341,5
	L3	1,096	1,057 - 1,138	< 0,001	17370,6
	L4	1,086	1,046 - 1,127	< 0,001	17374,6
	L5	1,061	1,021 - 1,102	0,00249	17384,6
	A1	1,377	1,320 - 1,437	< 0,001	17386,7
	A2	1,454	1,387 - 1,524	< 0,001	17358,4
	A3	1,461	1,390 - 1,536	< 0,001	17381,3
	A4	1,465	1,389 - 1,546	< 0,001	17406,9
	A5	1,475	1,394 - 1,561	< 0,001	17424,5
SO ₂	L0	1,487	1,384 - 1,598	< 0,001	17291,7
	L1	1,329	1,249 - 1,414	< 0,001	17335,0
	L2	1,188	1,113 - 1,268	< 0,001	17371,5
	L3	1,101	1,036 - 1,171	0,00199	17385,1
	L4	1,053	0,994 - 1,116	0,08159	17391,3
	L5	1,031	0,975 - 1,091	0,28680	17393,0
	A1	1,488	1,385 - 1,598	< 0,001	17480,2
	A2	1,632	1,488 - 1,789	< 0,001	17476,6
	A3	1,510	1,396 - 1,634	< 0,001	17495,8
	A4	1,454	1,343 - 1,574	< 0,001	17517,8
	A5	1,388	1,283 - 1,501	< 0,001	17537,2

* L0 - L5 (*lag day* 0 - 5) účinek zpožděný o 0 až 5 dnů;

A1 - A5 (*moving average*) zpožděný účinek klouzavého průměru expozice za 1 den až 5 dnů

Omezení denních aktivit

Výsledky analýzy asociace sdružené otázky omezení denních aktivit doma a/nebo v práci a/nebo při sportu u dospělých jsou uvedeny v tabulce 13.

Zvýšení expozice PM_{10} má srovnatelný efekt v den expozice a den následující (lag 0 a lag 1), OR = 1,074 resp. 1,075 s 95 % intervaly spolehlivosti (1,059 - 1,089) resp. (1,062 - 1,089). Ve všech sledovaných jednotlivých dnech expozice (lag 0 - 5) jsou výsledky signifikantní. Při hodnocení efektu klouzavých průměrů expozice se nejmarkantnější OR pohybují mezi 1,114 (1,096 - 1,133) u avg s „vítězným“ AIC (třídenní klouzavý průměr) po nejvyšší 1,124 (1,103 - 1,145) v pětidenním klouzavém průměru.

Efekt nárůstu expozice NO_2 byl nejsilnější v den expozice (OR 1,376); ve všech sledovaných jednotlivých dnech (lag 0-5) jsou výsledky signifikantní, byť opět stále slabší s rostoucím odstupem dne expozice ode dne zachycení zdravotního výstupu (pokles na 6,1 % nárůstu šancí v lag 5). Při hodnocení efektu klouzavých průměrů expozice se nejmarkantnější OR pohybují mezi 1,454 (1,387 - 1,524) u avg s „vítězným“ AIC (dvoudenní klouzavý průměr) po nejvyšší 1,475 (1,394 - 1,561) v pětidenním klouzavém průměru.

Pro SO_2 byl prokázán signifikantní účinek na sledovanou závisle proměnnou v jednotlivých dnech pouze pro kratší odstupy od expozice (lag 0-3); asociace byla nejsilnější v den expozice (lag 0), kdy nárůst šancí omezení denních aktivit u dospělých byl 48,7 %. Změny klouzavých průměrů expozice vykazovaly signifikantní efekt ve všech případech (avg 1-5), nicméně nejsilnější vztah byl pro zvýšení dvoudenního klouzavého průměru expozice o $10 \mu g/m^3$ jak z hlediska AIC, tak OR, které je 1,632 (1,488 - 1,789).

c) asociace výskytu horečky a/nebo virózy a znečištění ovzduší

Výskyt horečky a/nebo virózy nemusí být pojímán jen jako rušivý vliv při hodnocení asociace mezi znečištěním ovzduší a projevy astmatu; může být sám předmětem analýzy resp. vstupovat do ní jako závisle proměnná, ve vztahu ke znečišťujícím látkám v ovzduší. Analýza byla provedena pro děti i pro dospělé na všech získaných osobo-dnech (tj. nikoliv s vynecháním osobo-dní s udaným výskytem horečky a/nebo virózy), a to orientačně, s pomocí klouzavých průměrů expozice jednodenního, třídenního a pětidenního. Výsledky analýz pro zvýšení klouzavého průměru expozice o $10 \mu g/m^3$ jsou uvedeny v tabulce č. 14.

Krátkodobé zvýšení žádné ze sledovaných škodlivin v den expozice resp. v jednodenním klouzavém průměru expozice nemělo signifikantní efekt na výskyt horečky a/nebo virózy ani u dětí, ani u dospělých. V delším časovém intervalu se však výsledky mezi oběma kohortami liší.

Pro zvýšení třídenního klouzavého průměru expozice dětí oxidu siřičitého byla objevena pozitivní signifikantní asociace s výskytem horečky a/nebo virózy, nárůst šancí na její výskyt je 17,5 %, zvýšení třídenního klouzavého průměru expozice ostatním škodlivinám výskyt horečky a/nebo virózy u dětí neovlivňovalo.

(Popis zbývajících výsledků je pod tabulkou.)

Tab. 14 Účinek zvýšené expozice o 10 µg/m³ na výskyt horečky a/nebo virózy
u dětí (N = 147) a u dospělých (N = 304)

	klouzavý průměr	škodlivina	OR	95% CI	p	AIC
DĚTI	1 den	PM ₁₀	1,005	0,986 - 1,025	0,5793	10464,76
		NO ₂	1,010	0,955 - 1,067	0,7382	10464,90
		SO ₂	0,935	0,848 - 1,031	0,1783	10462,66
	3 dny	PM ₁₀	1,014	0,989 - 1,040	0,2659	10463,19
		NO ₂	1,049	0,979 - 1,124	0,1746	10462,68
		SO ₂	1,175	1,054 - 1,310	0,0036	10455,54
	5 dní	PM ₁₀	1,036	1,008 - 1,065	0,0125	10457,73
		NO ₂	1,104	1,022 - 1,193	0,0123	10458,02
		SO ₂	1,218	1,098 - 1,351	< 0,001	10450,35
DOSPĚLÍ	1 den	PM ₁₀	0,999	0,986 - 1,013	0,8930	18736,44
		NO ₂	1,006	0,965 - 1,049	0,7660	18736,32
		SO ₂	1,047	0,976 - 1,123	0,1957	18734,35
	3 dny	PM ₁₀	1,001	0,984 - 1,019	0,8914	18736,35
		NO ₂	0,991	0,943 - 1,040	0,7070	18736,37
		SO ₂	1,067	0,987 - 1,154	0,1018	18733,28
	5 dní	PM ₁₀	1,004	0,985 - 1,024	0,6656	18736,12
		NO ₂	0,969	0,917 - 1,024	0,2690	18735,44
		SO ₂	1,079	0,998 - 1,166	0,0555	18732,34

Pro zvýšení pětidenního klouzavého průměru byla u dětí asociace prokázána signifikantní pro všechny tři sledované škodliviny; pro nárůst o 10 µg/m³ PM₁₀ bylo zvýšení šance výskytu horečky a/nebo virózy o 3,6 %, pro NO₂ o 10,4 % a pro SO₂ o 21,8 %.

U dospělých nebyla nalezena signifikantní asociace výskytu horečky a/nebo virózy se zvýšením ani třídenního, ani pětidenního klouzavého průměru expozice žádné ze sledovaných škodlivin; u pětidenního průměru SO₂ se jednalo o hraničně signifikantní vazbu, nárůst šancí byl o 7,9 %.

3.3 Diskuse

Data o zdravotním stavu respondentů v průběhu studie byla získána ze záznamů vedených deníkovou formou samotnými účastníky studie. Při práci se subjektivními údaji je „lidský faktor“ podstatnou položkou v rozvaze nad spolehlivostí/přesností dat i později v interpretaci výsledků.

Z porovnání údajů o výskytu projevů zhoršení astmatu u dětské kohorty s kohortou dospělých vyplývá, že řada příznaků je u dospělých čtenějších (viz tab. 4a a 4b v popisné části výsledků). Tuto skutečnost lze vysvětlit s ohledem na fakt, že podíl nemocných s těžšími stupni astmatu (GINA 3 a dokonce někteří s GINA 4) byl u dospělých větší než u sledovaných dětí. Dle testu kontroly astmatu byl u dospělých výrazně vyšší podíl částečné a nedostatečné kontroly astmatu než u dětí; z toho vyplývá i čtenější užití úlevové medikace. Vzhledem k analýzám časových řad jsou však rozdíly v četnosti příznaků u obou skupin nepodstatné, jedná se o faktor, který pravděpodobně nedochází výraznější změny v průběhu studie (z hlediska četností příznaků lze očekávat, že rozdíl mezi oběma kohortami byl podobný jak před zahájením studie, tak v jejím průběhu i po jejím skončení).

Je však zajímavé, že při většině příznaků čtenějších u dospělých než u dětí byla prevalence vyhledání lékaře v případě zhoršení obtíží u obou skupin stejná. Toto je zřejmě jak známka tolerovaně pokročilejší choroby u dospělých, tak možná i nižší spolupráce v rámci terapeutického procesu, v obou myslitelných stupních: nižší compliance a z toho plynoucí nižší kontrola astmatu, a následně menší tendence při zhoršení stavu vyhledat lékaře mimo plánovanou kontrolu. Prevalence pracovní neschopnosti dospělých z důvodu zhoršení astmatu (medián 0,4 / 100 osobo-dní, průměr 0,6 / 100 osobo-dní) byla dokonce výrazně nižší než prevalence dětských absencí ve škole pro astma (medián 0,9 / 100 osobo-dní, průměr 1,2 / 100 osobo-dní). Sociálně-ekonomický faktor je v tomto pravděpodobně určující, zejména uvažíme-li vyšší podíl těžkého astmatu u dospělých než u dětí.

Vyšší prevalenci pískotů (hvízdavého dýchání) a dalších příznaků, např. omezení denních aktivit, u dospělých než u dětí je možno vysvětlit také psychologicko-sociálně: pokud deník vyplňoval dospělý, vyplňoval jej vždy sám za sebe, tj. snadno mohl odpovědět otázku, zda ten den měl některý příznak. V případě dítěte vyplňoval deník obvykle některý z rodičů, přičemž v případě dětí starších 6 let (které byly zařazeny do studie) je pravděpodobné, že některé příznaky mohly ujít rodičovské pozornosti (kratší epizody pískání např. během dne ve škole anebo jiný příznak, na který si dítě nevzpomnělo, byvši večer tázáno rodičem). Jak pozornost dítěte vůči příznakům, tak vzájemná komunikace mezi dětmi a rodiči mohla ovlivnit četnost zaznamenaných odpovědí.

Mladistvým bylo v případě jejich spontánního zájmu dovoleno vyplňovat deníky samostatně, s kontrolou rodičů. K této situaci docházelo spíše ojediněle, nicméně připustili jsme ji. Diagnosa astmatu je charakteristická tím, že odmalinka je dítě zvyklé reflektovat svoje pocity a aktivně spolupracovat při léčbě, ve věku nad 10 let již běžně mít úlevový lék při sobě. Proto jsme vůči např. 17-tiletým pacientům (spíše pacientkám, pečlivým studentkám) měli nejméně takovou důvěru jako vůči respondentům z řad dospělých, mezi kterými byli i dělníci pracující na směny, u kterých byla pravděpodobně větší nejistota, zda vyplňují deník přesně a denně. V tomto světle je jistě samozřejmé, že jsme nechtěli aktivní mládež odrazovat o spolupráce a zklamat ji, ostatně i pro kontakt s jejich rodiči byl tento náš postoj jednoznačně pozitivním faktorem.

Z hlediska reprezentativnosti sledovaného vzorku vzhledem k populaci je nutno zmínit výrazně vyšší podíl středoškolsky i vysokoškolsky vzdělaných účastníků studie, jak z řad dospělých respondentů, tak z řad rodičů dětí, které byly respondenty studie, oproti průměrné vzdělanostní struktuře obyvatel Ostravy. Je prokázáno, že vzdělání jakožto socioekonomický faktor ovlivňuje výsledky léčby astmatu, nicméně vzhledem k analýzám časových řad jde opět o faktor, který se v průběhu studie neměnil. Vyšší vzdělání účastníků studie bylo nepochybně nepřímým kritériem jejich výběru; pro průběh studie však mělo význam spíše v ochotě a schopnosti spolupracovat než v pravděpodobnosti rozdílu v samotných odpovědích na jednoduché otázky po výskytu příznaků astmatu.

Pro účely zjištění, zda se astma dotyčného pacienta zhoršilo natolik, že byl nucen užít úlevový lék (ev. úlevovou dávku navíc – řada pacientů užívá jakožto záchrannou – rescue medikaci stejný lék jako v pravidelném režimu a v případě potřeby si dávkování upravuje ve smyslu zvýšení, resp. použití dávky či dávek navíc), není podstatné, o který konkrétní lék se jednalo, pokud se soustředíme na základní otázku subjektivně vyhodnocené situace, a sice, že pacient usoudil, že potřebuje úlevovou dávku a výsledná odpověď je buď kvalitativní (kategoriální, zde dichotomická: ano/ne) anebo kvantitativní (počet dávek léku navíc), ale stále bez rozlišení na úroveň konkrétního použitého preparátu. Z hlediska statistického zpracování je cennější popisovat skupinu jako celek, protože statistická významnost takového popisu je větší než by bylo kdy možno dosáhnout v kterékoliv podmnožině. Proto kohorta nebyla dělena dle odlišnosti v konkrétním užívaném léku.

Při interpretaci výsledků je však třeba zmínit efekt silné kontrolující antiastmatické léčby, kterou především děti dostávaly v době studie. Byli jsme informováni spolupracujícími lékaři, že svým pacientům běžně zvyšují jejich pravidelnou medikaci (kontrolující antiastmatika) v zimním období, pro prevenci obtíží za smogových epizod. Očekávané třeba i několik týdnů trvající inverzní situace však v zimě 2013/2014, kdy probíhala studie, nenastaly; zima byla mimořádně mírná, na což nás upozorňovali nejen lékaři, ale i sami respondenti. Z pohledu znečištění ovzduší zimu 2013/2014 z údajů ČHMÚ analyzovala Dr. H. Kazmarová pro potřeby společného článku (Velická H. et al., 2015b).

Je pravděpodobné, že v „běžnější“ ostravské zimě by obě kohorty respondentů měly více zdravotních obtíží. Nastavenou silnější kontrolující medikaci pacienti tehdy užívali - nebylo možno ji měnit jak z důvodu frekvence plánovaných kontrol (obvykle čtvrtletní intervaly), tak kvůli ještě prostšímu faktu: tehdy nebylo jisté, že se smogové epizody neobjeví, teprve zpětně je možno proběhlou zimu hodnotit jako mírnou. V době studie by lékaři nebyli léčbu měnili (ve smyslu jejího opětovného snížení), ani kdyby pacient přišel ve vhodném okamžiku, a z dobře zavedené silné preventivní medikace respondenti jasně profitovali - z krátkodobého hlediska. Z hlediska dlouhodobého je třeba mít na paměti, že rizika nežádoucích účinků rostou se zvyšující se dávkou, a to nejen ve smyslu bezprostředním, ale hlavně s ohledem na kumulativní dávku za celý život. Z dětského pacienta vyroste dospělý, který bude potřebovat v terapii svého astmatu pokračovat, a silná léčba již v dětství může zvyšovat oddálená rizika především ve smyslu akcelerace osteoporózy, vzniku glaukomu či zadní subkapsulární katarakty. (Mazáková H., 2006, Kapadia C.R. et al., 2016).

Dobré zvládnutí zánětu je ovšem základem ovlivnění strukturálních změn v bronchiálních tkáních, a tím pozitivně ovlivňuje prognózu onemocnění u konkrétního pacienta, včetně jeho potřeby terapie v dospělosti (s ohledem na kumulativní dávku). Lze tedy shrnout, že i přes nežádoucí účinky terapie, které však nejsou u inhalačních forem dosud spolehlivě prokázány resp. je zdůrazňováno, že jejich rizika jsou významně nižší než u systémového podání kortikosteroidů, se jedná o převážení benefitů nad riziky. U dětí, u kterých byla terapie dobře zavedena ve větším procentu případů než u dospělých, čehož korelátem jsou výsledky testu kontroly astmatu, jsme našli vyšší podíl úplné kontroly astmatu a logicky i menší prevalenci sledovaných příznaků.

Z hlediska předkládaných výsledků 4-měsíční studie je zřejmé, že vyšší četnost příznaků u dospělých oproti sledovaným dětem může být způsobena nejen pokročilostí základní choroby, ale i menší spoluprací dospělých v rámci léčby (compliance), spolu s relativně zesílenou pravidelnou medikací zejména dětí, která vedla k potlačení projevů astmatu, a tím i k menší potřebě užití úlevové medikace.

Nyní bude pojednáno o jednotlivých zdravotních výstupech konkrétněji a podrobněji.

Výskyt kašle byl ovlivněn krátkodobými změnami ve znečištění ovzduší slaběji než ostatní závisle proměnné. Je možné, že by vazba vycházela silněji při jiné definici sledovaného parametru: ve studii byl monitorován výskyt kašle kdykoliv během dne, nikoliv specificky ranní kašel, který je typický pro astma, ev. noční kašel, který pacienty často budí. Při rozhodování, jak definovat proměnnou, potažmo jak formulovat otázku v deníkovém protokolu, jsme se snažili nepřepínat ochotu respondentů spolupracovat, konkrétně vyplňovat deník po celé čtyři měsíce trvání studie. Otázky proto musely být co nejjednodušší. V případě kašle šlo však pravděpodobně o jednoduchost přílišnou, která vedla k snížení specifčnosti otázky ve vztahu k astmatu. I u kašle se však pro některé škodliviny (SO_2) jednalo o např. 20 % nárůst šancí na jeho výskyt při zvýšení expozice o $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ v den expozice resp. téměř 25 % v pětidenním klouzavém průměru expozic u dětí; u dospělých byl prokázán ještě výraznější vliv: v modelu s použitím stejné závisle i nezávisle proměnné byl poměr šancí zvýšen o 39 % v den expozice (lag 0) a 47 % ve vítězném dvoudenním klouzavém průměru expozic při jeho zvýšení o $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$.

U dospělých výsledky obvykle vycházely silnější jak z hlediska statistické významnosti, což je bezpochyby způsobeno velikostí sledovaného vzorku (kohorta dospělých byla více než dvojnásobná než dětská; 304 vs. 147 respondentů), tak někdy i z hlediska OR (především v případě PM_{10}); tento rozdíl může být způsoben nižší tolerancí k zátěži přídatkem znečištění ovzduší při pokročilejším stupni choroby. Vyšší hodnoty OR u některých příznaků u dětí a v případě NO_2 a SO_2 zase naopak potvrzují předpoklad větší citlivosti nedovyvinutého organismu.

Ve vlastní analýze časových řad byly sledovány čtyři zdravotní výstupy: nejprve dva přímé příznaky, a to jednak kašel a zadruhé sdružená kategorie ztížené a/nebo hvízdavé dýchání, a dále dva nepřímé příznaky, totiž změna v chování pacientů z jejich rozhodnutí: omezení denních aktivit (sdružená kategorie omezení denních aktivit doma a/nebo ve škole/v práci a/nebo při sportu) a užití úlevové dávky navíc k pravidelné kontrolující medikaci. Zhodnocení vlastního zdravotního stavu jako natolik zhoršeného, že pacient použije úlevový lék, anebo označení momentálního stavu za omezující v denních aktivitách, je o stupeň subjektivnějším prvkem než

přímé zachycení a zaznamenání příznaku, byť i tento krok je principiálně subjektivní (každý pacient má jinou úroveň tolerance, za kterou již usoudí, že příznak stojí za pozornost a případně i další reakci – užití dávky léku). Efekt jedince a důvody jeho zohlednění jsou podrobně probrány v úvodní kapitole, oddílu 1.4 Metodické poznámky.

Účinek expozice byl ve všech sledovaných případech silnější v případě zvýšení klouzavého průměru než prosté zvýšení jednodenní koncentrace škodlivin v kterémkoliv „vítězném“ dni (tj. dni nejsilnějšího prokázaného signifikantního efektu), předcházejícím expozici anebo v den expozice (lag 0). Často byl efekt nejsilnější v nejdelších klouzavých průměrech. Tuto skutečnost lze vysvětlit vyčerpáním tolerančních mechanismů při přetrvávání zvýšených koncentrací škodlivin více dnů po sobě následujících, což je popsáno právě klouzavým průměrem, zatímco ojedinělé jednodenní zvýšení expozice nemá tak silný efekt (při jeho kvantifikaci pomocí OR). V literatuře jsou již jasné důkazy, že zvýšené 24-hodinové expozice PM_{10} vedou ke zvýšení morbidit i mortality jak bezprostředně (v den expozice), tak v dalších dnech, přičemž opakovaná expozice (po více po sobě následujících dnů) může mít větší zdravotní efekt než je důsledek expozice v jednotlivých dnech (REVIHAAP, 2013).

Oba oxidy, NO_2 a SO_2 , ovlivňovaly zdravotní stav ve více případech s menší časovou prodlevou než PM_{10} , nicméně u dospělých i pro PM_{10} byl prokázán nejvyšší jednodenní efekt v den expozice, případně také v den těsně následující (pokud se výsledky odlišovaly jen nepatrně, byly v popisu uváděny oba). U dětí byla zaznamenána nejsilnější reakce na znečištění ovzduší oxidy (NO_2 a SO_2) téhož dne anebo den následující po expozici (lag 1), zatímco u znečištění aerosolovými částicemi (PM_{10}) dokonce až 5. den po expozici (lag 5). U dospělých byly maximální reakce na krátkodobé změny znečištění ovzduší stejně rychlé anebo někdy i rychlejší než u dětí (rozdíly mezi dětmi a dospělými byly častější při analýzách asociací klouzavých průměrů expozic se zdravotními projevy než ve výsledcích analýz jednotlivých dní).

3.3.1 Srovnání dosažených výsledků s literaturou

Porovnávání výsledků této práce s jinými, již publikovanými pracemi, je komplikováno značnou různorodostí provedených studií, a to jak z hlediska sledovaných zdravotních výstupů, tak metodiky. Často se jedná o jiné zaměření z hlediska výběru vzorku (jiná věková skupina a/nebo tíže astmatu), a dále výběru a definice příznaků (příznaky specifické pro astma – a ani v těch nemusí být shoda mezi jednotlivými autory – ale také další příznaky, např. obecná respirační nemocnost). Nejpodstatnější rozdíly jsou však v uvažování o oddálených krátkodobých efektech; některé studie hodnotily klouzavé průměry třeba jen v rozmezí 0-2 dnů (Samoli E. et al., 2011), zatímco jiné upozorňují na přetrvání efektu i více než týden (Peel J. L. et al., 2005).

Metaanalýza zaměřená na dětské astma, zahrnující 36 studií krátkodobých účinků PM_{10} a 24 studií zkoumajících vliv NO_2 , zvolila pro výpočty pouze lag 1 resp. 0-1, bez ohledu na to, který lag vycházel ve zdrojových studiích nejvíce významný. (Weinmayr G. et al., 2010).

V metaanalýze G. Weinmayrové navíc byly symptomy hodnoceny komplexně, se zahrnutím těch, které nejsou specifické pro astma, případně jsou přímo jinou diagnózou (např. výskyt bronchitidy). Pokud jsou s takto definovanými výstupy porovnány cílenější otázky našeho projektu, zaměřeného na symptomy specifické pro astma, není překvapením, že nalézaná vazba vyznívá silnější. Signifikantní nárůst výskytu obtíží ve sdružené kategorii ztížené a/nebo hvězdavé

dýchání byl u dětí o 7,2 % na 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ aerosolových částic PM_{10} (srv. 2,8 % v metaanalýze Weinmayrové) a 30,6 % na 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ NO_2 (srv. 3,1 %). Takto více než dvojnásobně resp. řádově silnější výsledky však jistě nelze vysvětlit pouze definitoricky z hlediska zvoleného zdravotního parametru.

Příčinou rozdílu hodnot vyjadřujících vliv krátkodobých zvýšení expozice na sledovanou závisle proměnnou by mohla být jiná dlouhodobá hladina znečištění ovzduší v dané oblasti. Nepochybně z celoevropského měřítka je Ostravsko mimořádná lokalita; po velkou část roku zde znečištění ovzduší dosahuje nadlimitních hodnot. Taková zátěž pro tamní obyvatelstvo, a zejména citlivé skupiny populace, například astmatiky, může představovat již sama o sobě vyčerpání a překročení jejich kompenzačních mechanismů. I malý přídavek k průměrné/běžné hladině znečištění ovzduší může znamenat natolik velkou akcesorní zátěž, že poměr šancí zdravotního projevu vztažený k jednotce zvýšení expozice vychází 10x vyšší než v metaanalýze, zahrnující výsledky získané v mnohem méně zatížených oblastech. Z číselného hlediska je v našich výsledcích ostatně nápadný rozdíl mezi OR pro PM_{10} (7,2 %) a pro oba oxidy: pro NO_2 30,6 % a pro SO_2 71,2 %. Je třeba si uvědomit, že pro všechny tři znečišťující látky se jedná o zvýšení šancí výskytu ztíženého a/nebo hvízdavého dýchání na 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ škodliviny, a uvažovat běžné zvýšení průměrné denní koncentrace v Ostravě ze dne na den (v řádu i velkých desítek $\mu\text{g}/\text{m}^3$) i základní průměrnou hladinu.

Poslední poznámkou k relativně silným výsledkům námi provedené studie je úvaha o užitém modelu. Ve všech analýzách jsme se soustředili vždy jen na jedinou znečišťující látku v ovzduší, tedy bylo pracováno pouze se *single-pollutant models*, které jsou uznávané a využíváné, nicméně je známo, že výsledky vždy jsou pro jednotlivé škodliviny nadhodnoceny, protože výstup (zdravotní efekt) je vždy ovlivněn všemi škodlivinami najednou, a dalšími faktory, z nichž některé jsou v modelu zachyceny jakožto rušivé/zavádějící faktory. Při využití modelů zachycujících dvě anebo dokonce více škodlivin (*multi-pollutant models*) by výsledky pravděpodobně vycházely číselně slabší (nižší OR), avšak zároveň by rostla možnost chyb, falešné blízkosti a především, srovnání s výsledky jiných studií by bylo ještě obtížnější. Vzhledem k počtu studií provedených s využitím *single-pollutant modelů*, a pro jejich menší obtížnost, jsme se pro ně také rozhodli.

Srovnání s literaturou však i tak naráží na řadu problémů.

Ve výsledcích článku, jehož předmětem zkoumání byl soubor celkem 22 dětí, jejichž příznaky byly zachyceny v 2-měsíčním deníkovém sledování, byl zřejmý posun mezi lagem 0, ve který byla u dětí prokázána nejsilnější asociace mezi hodinovými maximy PM_{10} a výskytem astmatických epizod, a nejvíce robustní asociací, jež byla vedle lag 0 také pro 3-denní klouzavý průměr (lag 0-2) 8-hodinových maxim PM_{10} resp. 24-hodinový průměr PM_{10} . Ve zmíněné studii však nebyly symptomy uváděny jednotlivě, nýbrž jakožto hodnocení provedená pacientem ve vztahu k jeho denním aktivitám, např. „astmatické příznaky přítomny, avšak nezpůsobovaly diskomfort“, další stupeň „astmatické příznaky způsobovaly diskomfort, ale neinterferovaly s denními aktivitami či spánkem“. (Delfino R. J. et al., 2002).

Porovnání takovýchto výstupů s našimi výsledky nemá smysl na číselné bázi (orientace podle OR, která navíc v Delfinově článku nejsou uváděna v přímém vztahu ke zvýšení expozice škodlivině v ovzduší, ale k rozdílu mezi minimem a 90. percentilem změny expozice).

I při přípravě naší metodiky jsme se orientovali nikoliv podle kvantitativních výstupů jiných prací, ale jen kvalitativně, pro které lagy obvykle byl již prokázán nejsilnější efekt.

Studie C. Segalové, monitorující 84 dětí s tíží astmatu srovnatelnou s naší studií (GINA 2-3) po dobu 6 měsíců, se zaměřovala na NO₂, SO₂, PM₁₃ a BS (black smoke) a do výpočtů uvažovala lag 0-6, výsledky jsou však uváděny na zvýšení expozice o 50 µg/m³. Pro skupinu dětí s astmatem tíže odpovídající GINA 2 (N= 43) byla nalezena nejsilnější asociace pro NO₂ a SO₂ v lag 0 ve vztahu k výskytu astmatických epizod a v lagu 3-4 (oba dny statisticky významně pro SO₂, pouze lag 4 pro NO₂, oba dny pro BS a pouze lag 3 pro PM₁₃) ve vztahu k výskytu nočního kašle. Pocit krátkého dechu a užití úlevové edikace bylo spjato pouze s expozicí SO₂ a to v lag 3 a 4 resp. pouze lag 4. U dětí s těžším astmatem (GINA 3, N= 41) byly objevené asociace většinou nesignifikantní (vyjma ojedinělého záchytu vlivu NO₂ na výskyt nočního kašle v lag 2 anebo na prevalenci astmatických epizod v lag 3), avšak na užití úlevové medikace měly všechny sledované škodliviny signifikantní efekt v lag 0-3 (NO₂ v lag 3 pouze hraniční významnost). (Segala C. et al., 1998).

Rozdělení dle tíže astmatu GINA 2 vs. GINA 3 je však definováno především četností příznaků resp. nutnosti užití úlevové medikace. Zůstává tedy otázkou, zda prokázání signifikantní asociace mezi užitím SABA a zvýšenou expozicí znečišťujícím látkám v ovzduší nebylo u GINA 3 ve studii Segalové možné právě díky vyšší četnosti užití úlevového léku i bez vazby na ovzduší, zatímco v méně četném užití záchranné dávky astmatiky GINA 2 vedlo k neprokázání asociace se sledovanými škodlivinami. U hodnocení jiných zdravotních efektů, konkrétně přímo astmatických příznaků, byla naopak vazba se škodlivinami prokázána častěji u GINA 2 – toto může být způsobeno „falešnou vyšší četností“, totiž že pacienti s těžším astmatem méně často příznak uvedou do deníku, právě proto, že je pro ně prakticky každodenní a nevnímají tolik jeho výskyt, zatímco užití úlevového léku zapíší, protože to je diskrétní monitorovatelná akce (nepřehlédnutelná, zatímco noční kašel anebo pocit ztíženého dechu mohli těžší pacienti opominout zaznamenat).

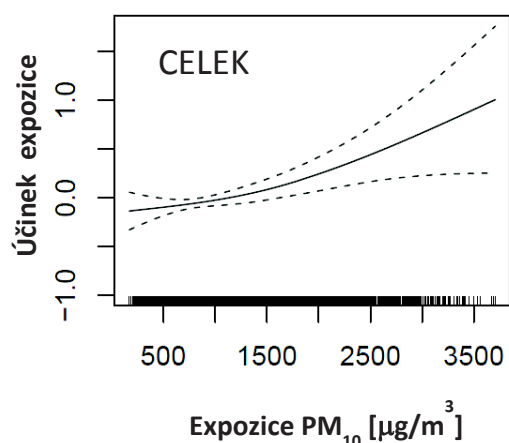
V naší studii jsme se dělení na GINA 2 a 3 vyhnuli ze dvou hlavních důvodů. Především, sama arbitrární klasifikace astmatu dle tíže nebyla (mimo naši studii) všemi spolupracujícími lékaři běžně používána, a také se v řadě případů (u cca 15 % respondentů) stalo, že lékař u stejného pacienta určil jeho astma jednou jako GINA 2 a podruhé jako GINA 3 či naopak (ve všech těchto případech bylo jednotlivě zjišťováno, do které kategorie respondent spíše patří, a ta byla určena). Základním důvodem vstupního kritéria „GINA 2 nebo 3“ však bylo především vyřazení obou zbývajících kategorií: GINA 1 a 4; klinické důvody byly probrány v úvodu a metodice. Specifikaci mezi GINA 2 a 3 jsme nepovažovali za podstatnou právě vzhledem k jejich klinické blízkosti (asi jako ve škole rozdíl mezi známkami 2 a 3).

Druhým důvodem principiálního nerozlišování mezi respondenty s GINA 2 vs. GINA 3 byla úvaha o statistické síle vzorku. Již před zahájením studie jsme byli poučeni o nutnosti získat minimálně 200 respondentů v každé kohortě a nyní po jejím skončení je více než zřetelné, oč průkaznější jsou výsledky získané na dospělých (N = 304) oproti dětem (N = 147), které zbyly po vyřazení cca 100 písemných deníků. Další štěpení vzorku nebylo únosné: kdybychom byli rozlišovali mezi (klinicky nejasně a s předpokládanou dosti velkou chybou rozděleními) respondenty v podskupinách dle tíže astmatu, dospěli bychom k méně průkazným výsledkům.

Pro ilustraci uvádím jeden z orientačních výpočtů podporujících toto spolehnutí na „obecné pravdy“. V grafu č. 6 je zobrazena asociace mezi třídním klouzavým průměrem expozice dětí PM_{10} , získaná stejnou metodikou, jako byly prováděny výpočty uvedené ve výsledcích.

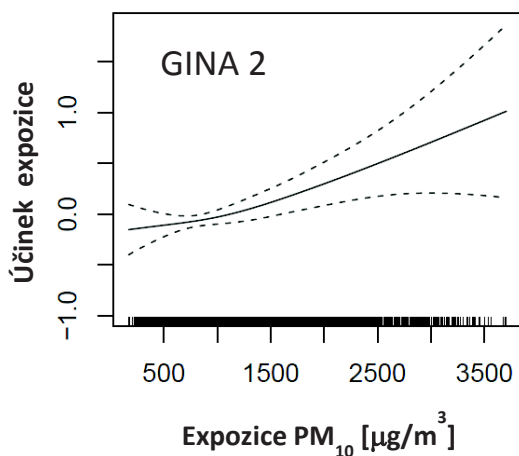
V grafu č. 7 je zobrazen výsledek výpočtu téže asociace, avšak s ošetřením na tíži astmatu respondentů, tedy kohorta je v rámci modelu rozdělena na dvě podskupiny: (a) děti s astmatem tíže GINA 2 a (b) děti s astmatem tíže GINA 3.

Graf 6: Účinek expozice PM_{10} (třídní klouzavý průměr) na pravděpodobnost užití úlevové dávky léku v celé kohortě dětí (N = 147)

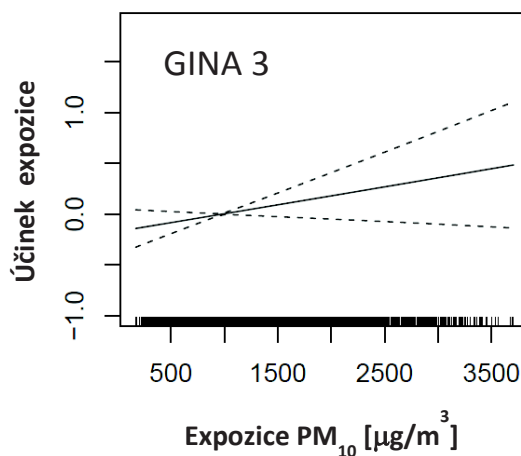


Graf 7: Účinek expozice PM_{10} (třídní klouzavý průměr) na pravděpodobnost užití úlevové dávky léku v kohortě dětí rozdělené dle tíže astmatu (dle klasifikace GINA)

a. GINA 2 (N = 98)



b, GINA 3 (N= 49)



Výpočet zobrazený grafem č. 6, pro celou kohortu dětí bez rozlišení dle GINA (N= 147), má hladinu významnosti $p = 0,00649$ a jeho $AIC = 4827,62$. Provedeme-li proceduru gam s rozlišením GINA, dostáváme spodní dva grafy (7a a 7b).

Graf pro GINA 2 ($N = 98$) je téměř shodný s grafem pro celou kohortu dětí. Graf pro GINA 3 ($N = 49$) se v oblasti nižších expozic (které se týkaly většího počtu respondentů) podobá oběma předchozím grafům, ale pro vyšší expozice se začíná odklánět (cca od třídního průměru kumulativních expozic většího než $1000 \mu\text{g}/\text{m}^3$, což je oblast, kde takových respondentů bylo velmi málo). Tím pádem se v této oblasti grafů ovšem meze spolehlivosti rozevírají natolik, že k rozdílu obou (všech tří) průběhů není třeba přihlížet.

Co ale je podstatný rozdíl mezi výpočtem na celé kohortě a výpočtem asociace pro obě podskupiny, jsou hodnoty parametru p : $p = 0,00975$ pro GINA 2 resp. $0,11970$ pro GINA 3. To znamená, že graf pro GINA 3 není statisticky významný a výsledky pro GINA 2 jsou méně signifikantní než byly pro celou nerozdělenou kohortu dětí.

Hodnota AIC pro oba spodní grafy (7a a 7b) je 4829,46, tedy i z tohoto hlediska je doporučeno dát přednost modelu bez rozlišení GINA. (Jedná se o dva výpočty resp. dva modely, jeden je zobrazen grafem č. 6, pro něj je jedna hodnota AIC, a poté je jedna hodnota AIC pro druhý model, s rozlišením dle GINA, zobrazený oběma grafy 7a a 7b.)

Přihlížet k četnosti zastoupení obou znaků (tíže astmatu) je důležité z hlediska interpretace výsledků, jak je komentuji v popisné části, nicméně pro hlavní analýzu časových řad byla klíčovou výhodou právě mohutnost kohorty. Naše výsledky vykazují statistickou významnost hluboko pod hladinou $p < 0,001$ v převažujícím počtu modelů, zatímco ve studii Segalové, která svoji kohortu štěpila na podskupiny, jsou uváděny často výsledky hraniční významnosti (p -hodnota v intervalu $0,05 - 0,10$) a řada výsledků je nevýznamných. (Segala C. et al., 1998).

Počet respondentů je ostatně častou slabinou provedených studií; vyššího počtu osob a/nebo osobo-dní lze obvykle dosáhnout leda metaanalýzou, seskládáním různých kohort (*pooled data*), přičemž rizika sdružování znaků, jež nejsou definovány stejně, byla již zmíněna výše.

Nejen sledované znaky, jejich definice a celkově metodika dílčích studií se v metaanalýze často liší, jedná se také o různá prostředí, přičemž každé je popisováno jinými charakteristikami (dokonce ani zde není shoda: které determinanty prostředí jsou monitorovány, jak jsou měření prováděna, v jakém formátu jsou výsledky měření zahrnuty do dalších výpočtů – zda se jedná o hodinové hodnoty či z nich vypočítané denní průměry, anebo hodinová maxima, 8-hodinová...), nemluvě o parametrech, které ani nejsou komentovány, natož zohledňovány.

Tyto okolnosti ovlivňují závěry každé práce; pokud v naší studii byla kohorta vybrána z jedné populace (obyvatel jednoho města), kde měření škodlivin bylo prováděno identickým způsobem v celém rozsahu zájmové lokality, pacienti zařazení ve studii byli léčeni pouhými 16 lékaři, kteří se většinou navzájem znají, navštěvují tytéž akce celoživotního vzdělávání - odchylka ve stanovení diagnózy je méně pravděpodobná, zvyklosti léčby obdobné, samotný jazyk popisu obtíží je týž, je to diametrálně odlišná situace než při multicentrickém sledování, ve kterém se sdružují data z různých států vždy třeba jen o desítkách osob, metaanalýza překlenuje deset či více let, jedná se o měření různého typu a v různá období roku (zatímco zde bylo pro všechny respondenty měření i zaznamenání jejich údajů synchronní).

Velikost vzorku jsme proto střežili. Kohorta všech respondentů byla štěpena pouze na děti a dospělé, což bylo nutné z hlediska očekávané jiné reakce dětského organismu oproti dospělému jedinci; tak je ostatně rozdělena i srovnávací literatura.

Na dospělých však bylo ve světě provedeno výrazně méně studií než na dětech, přitom závěry ze studií zaměřených na děti nemohou být extrapolovány na dospělé, neboť astma dospělého věku je jiný astmatický fenotyp, s odlišnostmi klinickými i biologickými (Jacquemin B. et al., 2015, Wenzel S. E., 2012).

Metaanalýza výsledků získaných z kohort šesti evropských měst, kde byla sledována incidence astmatu dospělých ve vztahu k znečištění venkovního ovzduší – projekt ESCAPE – uvádí jako vlastní základnu pro srovnání pouhé čtyři studie vztahu astmatu dospělých a znečištění venkovního ovzduší, určované individuálně dle domácích adres, přičemž u dvou z nich autorka komentuje fakt, že jejich autoři sami přiznávají nedostatečnou statistickou sílu jimi sledovaného vzorku (Jacquemin B. et al., 2015). Metaanalýza vychází ze základny 10-tiletého sledování šesti prospektivních kohort z 24 oblastí v 8 zemích; jedná se o jinou metodiku i jiný cíl než v naší studii.

Z hlediska krátkodobých efektů znečištění ovzduší na astma, jen málo dostupných článků reflektuje tuto problematiku i ve vztahu k dospělým. Jeden je přímo zaměřen (kromě na děti) na dospělé věku ≥ 65 let (elderly; uvažuje děti a starší osoby jako dvě nejcitlivější skupiny populace (Andersen, Z. J. et al., 2008).

Hledání asociace mezi NO_2 (traffic-related air pollution, expozice respondentů byla určena z modelovaných ročních hodnot dle jejich bydliště) a výskytem příznaků astmatu u dospělých v posledních 12 měsících byla součástí studie European Community Respiratory Health Survey (ECRHS I resp. II); výsledek pro zvýšení průměrného skóre astmatu (definovaného v rámci studie) byl poměr 1,23 (95% CI 1,09 - 1,38) pro zvýšení o $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (Jacquemin B. et al., 2009).

V závěrech projektu APHEA resp. APHEA 2, zaměřeném na krátkodobé efekty polévatého prachu (PM_{10}), byla jakožto zdravotní projev monitorována pouze incidence akutních hospitalizací pro astma (ve věkových skupinách 0 - 14 a 15 - 64 let), a dále pro CHOPN a nerozlišené respirační příčiny (věková skupina nad 65 let). Účinek zvýšení expozice PM_{10} ve venkovním ovzduší o $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ byl nárůst šance hospitalizace pro astma u dospělých (15 - 64 let) o 1,1 %, 95% CI 0,3 – 1,8. (Atkinson R. W. et al., 2001).

Frekvence hospitalizací však v naší studii nebyla vůbec sledována, protože z tohoto hlediska byla kohorta malá a příznak nesmírně vzácný. Nejbližší podobný příznak, zachycující zhoršení astmatu, tedy „kontakt lékaře“, zahrnující jak návštěvu specialisty mimo plánovanou kontrolu, tak telefonický či e-mailový kontakt s lékařem, který mají pacienti pro případ zhoršení zavedený, se vyskytoval s prevalencí pouze 0,2/100 osobo-dní jak u dospělých, tak u dětí, a proto nebyl hodnocen podrobněji v časových řadách, ve vztahu ke krátkodobým změnám koncentrací znečišťujících látek v ovzduší.

Při zkoumání krátkodobých zdravotních efektů změn v nízkých koncentracích znečišťujících látek v ovzduší lze nalézt studii zaměřenou na dospělé astmatiky, jež však byla provedena na starších osobách (střední věk 55 let) trpících závažným astmatem; odhalila asociaci četnosti

astmatických záchvatů a PM_{10} : OR 1,41 (1,16-1,71) se zpožděním 3-5 dní (Desqueyroux H., 2002).

Rozpaky při porovnávání výsledků dosažených na kohortě dospělých jsou druhou stranou významu právě provedené studie: jedná se o jednu z prvních studií tohoto druhu provedenou na dospělých, v době, kdy články z posledních pěti let komentují potřebu takových prací (Jacquemin B. et al., 2015, Wenzel S. E., 2012).

Výskyt horečky a/nebo virózy ve vztahu ke sledovaným škodlivinám byl, co se mých znalostí týče, v rámci studií o astmatu hodnocen samostatně dosud pouze u astmatických dětí, nikoliv dospělých. Výskyt horečky a/nebo virózy může být pojmán jednak jako confounder při sledování projevů zhoršení astmatu, neboť některé z těchto příznaků (kašel, ztížené dýchání) jsou typicky přítomny při akutním respiračním onemocnění. V základním zpracování dat v rámci této studie byly proto vyřazeny všechny osobo-dny, ve kterých respondenti či rodiče/zákonní zástupci respondentů uvedli výskyt horečky a/nebo virózy, takže všechny výsledky byly získány již na souboru očištěném od horečky a/nebo virózy. Kromě této základní práce s daty však někteří autoři zkoumali i výskyt akutních respiračních onemocnění jako takových, v rámci sledování astmatu ve vztahu k znečištění ovzduší; někdy byla otázka formulována jako výskyt horečky (Peters A. et al., 1997a, Segala C. et al., 1998, Just J. et al., 2002).

Signifikanční asociace výskytu respiračních infekcí se zvýšenou expozicí částicím black smoke (signifikanční v lag 0 a lag 0-2) a NO_2 (signifikanční v lag 0 a lag 0-2), byla nalezena ve studii, jež proběhla v jarním a letním období se zaměřením na ozón resp. fotochemický smog (Just J. et al., 2002).

V zimním období byl výskyt respiračních infekcí hodnocen vzhledem k expozici částicím black smoke, PM_{13} a NO_2 (signifikanční v lag 3 a/nebo 4) (Segala C. et al., 1998).

Asociace výskytu horečky a zvýšení expozice SO_2 byla hodnocena s využitím jednodenních hodnot expozice a pětidenního klouzavého průměru, v obou případech se jednalo o signifikantní vazbu, OR 1,16 resp. 1,52 (Peters A. et al., 1997a).

Obdobnou analýzu jsem provedla na datech získaných v naší studii; u dětí sice nebyla prokázána pozitivní signifikantní asociace výskytu horečky a/nebo virózy a jednodenní expozice SO_2 , ale byla významná pro zvýšení třídenního i pětidenního klouzavého průměru, OR 1,175 resp. 1,218.

Navíc však v kohortě dětí byl prokázán signifikantní efekt zvýšení pětidenního klouzavého průměru PM_{10} a NO_2 ; nárůst šancí pro výskyt horečky a/nebo virózy byl o 3,6 % resp. o 10,4 %.

U dospělých byl v předkládané práci hodnocen výskyt horečky a/nebo virózy vzhledem ke všem třem sledovaným škodlivinám, hraničně významná asociace byla prokázána pouze pro zvýšení pětidenního klouzavého průměru SO_2 .

Vzhledem k menší četnosti pracovních neschopností dospělých oproti dětskému absenteismu školnímu je možno předpokládat, že i vazba výskytu horečky a/nebo virózy na krátkodobé znečištění ovzduší je ovlivněna sociálními faktory; v rámci odpovědí v deníku také bylo lze pozorovat určitou zdrženlivost dospělých, možná i obavy, že některé informace poskytneme například jejich zaměstnavateli (což bylo samozřejmě zcela vyloučeno).

3.3.2 Srovnání dosažených výsledků s předběžnými hypotézami

H1: Krátkodobě zvýšené koncentrace škodlivin v ovzduší zvyšují výskyt akutních respiračních obtíží u astmatických pacientů a jejich potřebu úlevových léků.

Tato hypotéza nepochybně byla potvrzena jak u dětských, tak u dospělých respondentů.

H2: Zvýšení výskytu projevů astmatu je možno pozorovat jak v den zvýšené expozice znečišťujícím látkám ve venkovním ovzduší, tak ve dnech po zvýšené expozici bezprostředně následujících.

Hypotéza H2 rovněž byla potvrzena, v některých případech byl dokonce efekt zvýšené expozice větší v následujících dnech než v den expozice (obvykle s jednodenním zpožděním). V případě klouzavých průměrů bylo zvýšení vícedenního průměru pravidelně spjato s vyšším nárůstem šancí zdravotní obtíže než v kterémkoliv dni maximálního jednodenního efektu (ať již se jednalo o den expozice (lag 0) anebo některý z dní oddáleného účinku (lag 1-5); často byl nejsilnější efekt spojen s nejdelšími (čtyř- anebo pětidenními) klouzavými průměry.

H3: Dětsí astmatici reagují na expozici krátkodobě zvýšeným koncentracím škodlivin v ovzduší rychleji než dospělí nemocní.

Hypotézu H3 se nepodařilo prokázat. Pokud se orientujeme podle maximálního zvýšení šance v rámci statisticky významných výsledků, u dospělých byly reakce na krátkodobé změny znečištění ovzduší stejně rychlé anebo někdy i rychlejší než u dětí, z hlediska několikadenních průměrů expozice. U dětí byl nejvyšší efekt nalézán obvykle v nejdelším, pětidenním klouzavém průměru, zatímco u dospělých byl „vítězný“ klouzavý průměr často dvoudenní.

V analýzách asociací jednodenních expozic byl však v obou skupinách prokázán maximální efekt nejčastěji v den expozice (lag 0), tedy děti i dospělí reagovali stejně rychle.

3.3.3 Zhodnocení dosažení cílů práce

Hlavního cíle práce, tedy zmapovat, jaký vliv mají krátkodobé změny kvality venkovního ovzduší na zhoršení zdravotního stavu astmatických pacientů a s jakou časovou prodlevou dochází k nejsilnějším respiračním obtížím, bylo dosaženo.

Asociace mezi krátkodobými změnami expozice znečišťujícím látkám v ovzduší v den expozice (lag 0) byla doplněna o odhad oddáleného účinku ve dnech po expozici bezprostředně následujících (lag days 1-5 jak jednotlivě, tak pomocí klouzavých průměrů expozice), přičemž tento vztah byl hodnocen v rámci sledované populace zvlášť pro děti a zvlášť pro dospělé.

Z porovnání výsledků mezi dětskou kohortou a kohortou dospělých lze odhadovat obecné rozdíly mezi odpovědí dětského vs. dospělého chronicky nemocného organismu na expozici zvýšeným koncentracím běžných znečišťujících látek ve venkovním ovzduší jen v omezené míře, neboť obě kohorty nebyly zcela srovnatelné ani z hlediska počtu respondentů, ani z hlediska dalších faktorů, například podílu pokročilejších fází nemoci.

V průběhu zpracování získaných dat se ukázalo být užitečným neporovnávat děti vs. dospělé, ale snažit se o co nejpřesnější odhad asociací v rámci každé z kohort. Pokud by takto získané závěry měly být srovnány navzájem, lze snad opatrně připustit, že reakce dospělého, leč pokročileji chronicky nemocného organismu, dosahuje svého maxima v menším odstupu od zvýšení expozice, pokud je tato definována několikedenním klouzavým průměrem expozic v přecházející dny, než maximální odpovědi dětské.

V případě hodnocení účinku zvýšených jednodenních expozic obě kohorty vykazovaly nejsilnější reakci prakticky stejně rychle, a to nejčastěji v den expozice.

4. ZÁVĚRY

Byla zjištěna asociace mezi zvýšením denní i několikedenní expozice sledovaným škodlivinám ve venkovním ovzduší a nárůstem četnosti zdravotních projevů astmatických pacientů; vazba byla ve většině případů statisticky významná.

Bylo prokázáno, že krátkodobé změny expozice NO_2 , SO_2 a PM_{10} mají vliv na zhoršení astmatu u dětí i u dospělých, a to jak z hlediska bezprostředního, tak oddáleného či kumulativního účinku. Při jeho sledování byl zjištěn podstatnější vliv nárůstu několikedenní expozice sledovaným škodlivinám v ovzduší, definované klouzavým průměrem expozice za tyto dny, než účinek nárůstu aktuální expozice v konkrétní den (ať už byl nejsilnější efekt prokázán téhož dne anebo s několikedenním zpožděním).

I na pozadí vysokého znečištění ovzduší (avšak mimo smogové epizody) mají krátkodobé změny koncentrací škodlivin silné účinky na zdravotní stav astmatických pacientů. Naše studie odhalila, že za těchto podmínek je zvýšení šance na výskyt příznaků choroby podstatně vyšší než uvádí metaanalýza výsledků získaných ve studiích provedených na dětech v jiných lokalitách na světě.

Studie přinesla nové informace o ovlivnění zdravotního stavu astmatiků krátkodobě zvýšenými hodnotami znečištění ovzduší v topné sezóně. Jedná se o první studii vlivu krátkodobých zhoršení kvality ovzduší na zdraví astmatických pacientů v podmínkách průmyslového města Ostravy. Současně jde o jednu z nemnoha studií v celosvětovém měřítku, jež byly kromě na děti a/nebo starší osoby (nad 65 let) zaměřeny také na dospělé astmatiky mladšího a středního věku a předmětem jejich zkoumání byly účinky krátkodobých změn znečištění ovzduší.

5. SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

ACOS	Asthma and Chronic obstructive pulmonary disease Overlap Syndrom syndrom zahrnující příznaky astmatu i chronické obstrukční plicní nemoci
AIC	Akaikeho informační kritérium
ARIA	Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma, iniciativa světového významu
AT	Apparent Temperature, zdánlivá/pocitová teplota
BAL	bronchoalveolární laváž
BS	black smoke, částice obsahující uhlík a průměru obvykle $< 5 \mu\text{m}$
ČHMÚ	Český hydrometeorologický ústav
ČSAKI	Česká společnost alergologie a klinické imunologie
DP ČPFS	Doporučený postup České pneumologické a ftizeologické společnosti
ECP	eosinofilní kationický protein
EN_{xxx}	databázové označení expozice NO_2 , kde na místě xxx je označení buď lagu, anebo klouzavého průměru (A), o který se právě jedná
EP_{xxx}	databázové označení expozice PM_{10} , kde na místě xxx je označení buď lagu, anebo klouzavého průměru (A), o který se právě jedná
ES_{xxx}	databázové označení expozice SO_2 , kde na místě xxx je označení buď lagu, anebo klouzavého průměru (A), o který se právě jedná
CHOPN	chronická obstrukční plicní nemoc
GAM	Generalized Additive Model
GINA	Global Initiative for Asthma
GLMM	Generalized Linear Mixed Model
HEI	Health Effects Institute
IKS	inhalační kortikosteroidy
IRZ MZ ČR	Integrovaný registr znečišťování Ministerstva zdravotnictví ČR

LABA	long acting beta agonists - β -2 mimetika s dlouhodobým účinkem
LOESS	Locally Estimated Scatterplot Smoothing
LTRA	blokátoři receptorů pro leukotrieny
NO₂	oxid dusičitý
PM	particulate matter, polétavý prach, prašný aerosol
PM₁₀	částice do aerodynamického průměru 10 μ m
PM_{2,5}	částice do aerodynamického průměru 2,5 μ m
PM₁	částice do aerodynamického průměru 1 μ m
(PM₁₃	částice do aerodynamického průměru blízkého 10 μ m)
RABA	rapid acting beta agonists - β -2 mimetika s rychlým nástupem účinku
REVIHAAP	Review of evidence on health aspects of air pollution
SABA	short acting beta agonists - β -2 mimetika s krátkodobým účinkem
SAIT	specifická alergenová imunoterapie
SAMA	short acting muscarine antagonists - anticholinergika s krátkodobým účinkem
SKS	systémové kortikosteroidy
SO₂	oxid siřičitý
SZÚ	Státní zdravotní ústav
UFPs	ultrafine particles, částice do průměru 100 nm
U-LABA	ultra-long acting beta agonists - β -2 mimetika s ultradlouhodobým účinkem

6. LITERATURA A DALŠÍ PRAMENY

(v abecedním pořadí)

1. Andersen ZJ, Wahlin P, Raaschou-Nielsen O, Ketzel M, Scheike T, Loft S. Size distribution and total number concentration of ultrafine and accumulation mode particles and hospital admissions in children and the elderly in Copenhagen, Denmark. *Occup Environ Med.* 2008 Jul;65(7):458-66.
2. ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma), Report 2008. Dostupné on-line: <http://www.whiar.org/docs/ARIA-Report-2008.pdf> [cit.4.9.2016]
3. Atkinson RW, Anderson HR, Sunyer J, Ayres J, Baccini M, Vonk JM, Boumghar A, Forastiere F, Forsberg B, Touloumi G, Schwartz J, Katsouyanni K. Acute effects of particulate air pollution on respiratory admissions: results from APHEA 2 project. *Air Pollution and Health: a European Approach. Am J Respir Crit Care Med.* 2001 Nov 15;164(10 Pt 1):1860-6.
4. Blažek Z, Černíkovský L, Černý E, Hrbek T, Keder J, Novák M, et al. Hodnocení SVRS v ČR v zimní sezóně 2009-2010. *Ochrana ovzduší.* 2010;(3):13-20.
5. Blažek Z, Černíkovský L, Krajny E, Krejčí B, Ošrůdka L, Volná V, Wojtylak M. Vliv meteorologických podmínek na kvalitu ovzduší v přeshraniční oblasti Slezska a Moravy. ČHMÚ Praha. 2013. http://www.chmi.cz/files/portal/docs/poboc/OS/OCO/pdf_ooco/publikace.pdf [cit. 1. 9.2016].
6. Brown JS, Gordon T, Price O, Asgharian B. Thoracic and respirable particle definitions for human health risk assessment. *Part Fibre Toxicol.* 2013;(10):1-12.
7. Brunekreef B, Holgate ST. Air pollution and health. *Lancet.* 2002 Oct 19;360(9341):1233-42.
8. Češka R. et al., Interna. Triton 2015, 2., aktualizované vydání.
9. Delfino RJ, Zeiger RS, Seltzer JM, Street DH, McLaren CE. Association of asthma symptoms with peak particulate air pollution and effect modification by anti-inflammatory medication use. *Environ Health Perspect.* 2002 Oct;110(10):A607-17.
10. Desqueyroux H, Pujet JC, Prosper M, Squinazi F, Momas I. Short-term effects of low-level air pollution on respiratory health of adults suffering from moderate to severe asthma. *Environ Res.* 2002 May;89(1):29-37.
11. Dostál M, Pastorková A, Rychlík Š, Švecová V, Rychlíková E, Šrám RJ. Nemocnost dětí v Ostravě 2001 – 2009. *Ochrana ovzduší.* 2011;(5-6): 7-12.
12. Downs SH, Schindler C, Liu LJ, Keidel D, Bayer-Oglesby L, Brutsche MH, Gerbase MW, Keller R, Künzli N, Leuenberger P, Probst-Hensch NM, Tschopp JM, Zellweger JP, Rochat T, Schwartz J, Ackermann-Lieblich U; SAPALDIA Team. Reduced exposure to PM10 and attenuated age-related decline in lung function. *N Engl J Med.* 2007 Dec 6;357(23):2338-47.

13. Fitzmaurice GM, Laird NM, Ware JH. /Applied Longitudinal Analysis/ (2nd ed.), John Wiley & Sons. 2011.
14. Gardiner JC, Luo Z, Roman LA. Fixed effects, random effects and GEE: What are the differences? *Statist Med* 2009; 28: 221–239.
15. Gehring U, Cyrus J, Sedlmeir G, Brunekreef B, Bellander T, Fischer P, Bauer CP, Reinhardt D, Wichmann HE, Heinrich J. Traffic-related air pollution and respiratory health during the first 2 yrs of life. *Eur Respir J*. 2002 Apr;19(4):690-8.
16. Greenfacts - <http://www.greenfacts.org/en/particulate-matter-pm/index.htm> [cit. 30.8.2016]
17. Gurková E, Popelková P. *Cent Eur J Public Health* 2015; 23(4):286-291.
18. Halonen J I, Lanki T, Yli-Tuomi T, Kulmala M, Tiittanen P, Pekkanen J: Urban air pollution, and asthma and COPD hospital emergency room visits. *Thorax*. 2008;(63):635-641.
19. Harver A, Kotses, H (Eds.). *Asthma, Health and Society: A Public Health Perspective*. Springer. 2010.
20. Hoek G, Meliefste K, Cyrus J, Lewné M, Bellander T, Brauer M, Fischer P, Gehring U, Heinrich J, van Vliet P, Brunekreef B. Spatial variability of fine particle concentrations in three European areas. *Atmospheric Environment*. 2002;(36):4077–4088.
21. Hoek G, Pattenden S, Willers S, Antova T, Fabianova E, Braun-Fahrlander C, Forastiere F, Gehring U, Luttmann-Gibson H, Grize L, Heinrich J, Houthuijs D, Janssen N, Katsnelson B, Kosheleva A, Moshhammer H, Neuberger M, Privalova L, Rudnai P, Speizer F, Slachtova H, Tomaskova H, Zlotkowska R, Fletcher T. PM10, and children's respiratory symptoms and lung function in the PATY study. *Eur Respir J*. 2012 Sep;40(3):538-47.
22. Houthuijs D, Breugelmans O, Hoek G, Vaskovi E, Mihalikova E, Pastuszka JS, Jirik V, Sachelarescu S, Lolova D, Meliefste K, Uzunova E, Marinescu C, Volf J, de Leeuw F, van de Wiel H, Fletcher T, Lebret E, Brunekreef B. (2001) PM10 and PM2.5 concentrations in Central and Eastern Europe: results from the Cesar study. *Atmospheric environment*. 2001 May. 35(15): 2757-2771.
23. Hruška L. a kolektiv. *Socioekonomický atlas Moravskoslezského kraje, ACCENDO – Centrum pro vědu a výzkum, o.p.s., Ostrava* 2012.
24. Hunger M. Repeated Measurements, GEE. [Elektronický dokument]. Dostupné z: http://www.en.msc-epidemiologie.med.uni-muenchen.de/download/winter-term-2012_13/specialisation_epi/hunger_gee.pdf [cit. 13.9.2016]
25. ICRP, 1994. Human Respiratory Tract Model for Radiological Protection. ICRP Publication 66. Ann. ICRP 24 (1-3).
26. IRZ MZ ČR - Integrovaný registr znečišťování Ministerstva zdravotnictví ČR <http://www.irz.cz/node/85> [cit. 28.8.2016] HEI Special Report: Revised Analyses of Time-Series Studies of Air Pollution and Health. Health Effects Institute. Boston, 2003.

27. Iskandar A, Andersen ZJ, Bønnelykke K, Ellermann T, Andersen KK, Bisgaard H. Coarse and fine particles but not ultrafine particles in urban air trigger hospital admission for asthma in children. *Thorax*. 2012;(67):252-257.
28. Jacoby WG. Loess: a nonparametric, graphical tool for depicting relationships between variables. *Electoral Studies*. 2000; 19:577–613.
29. Jacquemin B, Sunyer J, Forsberg B, Aguilera I, Bouso L, Briggs D, de Marco R, García-Esteban R, Heinrich J, Jarvis D, Maldonado JA, Payo F, Rage E, Vienneau D, Künzli N. Association between modelled traffic-related air pollution and asthma score in the ECRHS. *Eur Respir J*. 2009 Oct;34(4):834-42.
30. Jacquemin B, Siroux V, Sanchez M, Carsin AE, Schikowski T, Adam M, Bellisario V, Buschka A, Bono R, Brunekreef B, Cai Y, Cirach M, Clavel-Chapelon F, Declercq C, de Marco R, de Nazelle A, Ducret-Stich RE, Ferretti VV, Gerbase MW, Hardy R, Heinrich J, Janson C, Jarvis D, Al Kanaani Z, Keidel D, Kuh D, Le Moual N, Nieuwenhuijsen MJ, Marcon A, Modig L, Pin I, Rochat T, Schindler C, Sugiri D, Stempfelet M, Temam S, Tsai MY, Varraso R, Vienneau D, Vierkötter A, Hansell AL, Krämer U, Probst-Hensch NM, Sunyer J, Künzli N, Kauffmann F. Ambient air pollution and adult asthma incidence in six European cohorts (ESCAPE). *Environ Health Perspect*. 2015 Jun;123(6):613-21.
31. Janert PK. *Data Analysis with Open Source Tools*. O'Reilly Media, Sebastopol CA, 2011
32. Jiřík V, Machaczka O, Miturová H, Tomášek I, Šlachťová H, Janoutová J, Velická H, Janout V. Air Pollution and Potential Health Risk in Ostrava Region – a review. 2016 – přijato k tisku in *Cent Eur J Public Health*, v době dokončení disertační práce bylo již přiděleno identifikační číslo DOI: 10.21101/cejph.a4533.
33. Just J, Ségala C, Sahraoui F, Priol G, Grimfeld A, Neukirch F. Short-term health effects of particulate and photochemical air pollution in asthmatic children. *Eur Respir J*. 2002 Oct;20(4):899-906.
34. Kapadia CR, Nebesio TD, Myers SE, Willi S, Miller BS, Allen DB, Jacobson-Dickman E; Drugs and Therapeutics Committee of the Pediatric Endocrine Society. Endocrine Effects of Inhaled Corticosteroids in Children. *JAMA Pediatr*. 2016 Feb;170(2):163-70.
35. Kašák V, Nové léky pro léčbu astmatu a CHOPN na našem farmaceutickém trhu. *Alergie*. 2015;17(3):183-189.
36. Kids Health - <http://kidshealth.org/en/kids/asthma-diary.html> [cit. 13.9.2016]
37. Klener P. (ed.) *Vnitřní lékařství*. Galén, 2001 (2. vyd.)
38. Kolek V. et al., *Pneumologie*. Maxdorf 2014. 2., rozšířené vydání.
39. Kotlík B. Analýza dat PM10 na vybraných stanicích v městě Ostrava za období 2006 až 2011. *Ochrana ovzduší*. 2012;(3):19-24.
40. Kratěnová J, Puklová V. Monitoring alergických onemocnění u dětí v ostravsko-karvinské aglomeraci v roce 2006. *Alergie*. 2011;(13, Suppl. 2):30-35.

41. Künzli N, Ackermann-Lieblich U, Brändli O, Tschopp JM, Schindler C, Leuenberger P. Clinically "small" effects of air pollution on FVC have a large public health impact. Swiss Study on Air Pollution and Lung Disease in Adults (SAPALDIA) - team. *Eur Respir J*. 2000 Jan;15(1):131-6.
42. Künzli N. Is air pollution of the 20th century a cause of current asthma hospitalisations? *Thorax*. 2012 Jan;67(1):2-3.
43. Laurenčík M. Excel 2013 práce s databázemi a kontingenčními tabulkami. Grada Publishing, Praha 2014.
44. Laurent O, Pedrono G, Segala C, Filleul L, Havard S, Deguen S, et al. Air pollution, asthma attacks, and socioeconomic deprivation: a small-area case-crossover study. *Am J Epidemiol*. 2008 Jul 1;168(1):58-65.
45. Leikauf GD, Kline S, Albert RE, Baxter CS, Bernstein DI, Buncher CR. Evaluation of a possible association of urban air toxics and asthma. *Environ Health Perspect*. 1995 Sep; 103(Suppl 6): 253–271.
46. Leonardi GS, Houthuijs D, Nikiforov B, Volf J, Rudnai P, Zejda J, et al. Respiratory symptoms, bronchitis and asthma in children of Central and Eastern Europe. *Eur Respir J*. 2002 Oct;20(4):890-8.
47. Louie S, Zeki AA, Schivo M, Chan AL, Yoneda KY, Avdalovic M, Morrissey BM, Albertson TE. The asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome: pharmacotherapeutic considerations. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2013 Mar;6(2):197-219.
48. Mallol J, Crane J, von Mutius E, Odhiambo J, Keil U, Stewart A; ISAAC Phase Three Study Group. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three: a global synthesis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2013 Mar-Apr;41(2):73-85.
49. Mann JK, Balmes JR, Bruckner TA, Mortimer KM, Margolis HG, Pratt B, Hammond SK, Lurmann FW, Tager IB. Short-term effects of air pollution on wheeze in asthmatic children in Fresno, California. *Environ Health Perspect*. 2010 Oct;118(10):1497-502.
50. Mazáková H. Vedlejší účinky inhalačních kortikosteroidů. 2006. Příloha zdravotnických novin: Lékařské listy 4/2016. Dostupné elektronicky: <http://zdravi.euro.cz/clanek/priloha-lekarske-listy/vedlejsi-ucinky-inhalacnich-kortikosteroidu-171095> [cit.9.9.2016]
51. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, Murray JJ, Pendergraft TB. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Jan;113(1):59-65.
52. Newman-Taylor A. Environmental determinants of asthma. *Lancet*. 1995 Feb 4;345(8945):296-9.
53. Papaiwannou A, Zarogoulidis P, Porpodis K, Spyrtos D, Kioumis I, Pitsiou G, Pataka A, Tsakiridis K, Arikas S, Mpakas A, Tsiouda T, Katsikogiannis N, Kougioumtzi I, Machairiotis N, Siminelakis S, Kolettas A, Kessis G, Belevessis T, Zarogoulidis K. Asthma-chronic obstructive

pulmonary disease overlap syndrome (ACOS): current literature review. *J Thorac Dis.* 2014 Mar;6 Suppl 1:S146-51.

54. Peel JL, Tolbert PE, Klein M, Metzger KB, Flanders WD, Todd K, Mulholland JA, Ryan PB, Frumkin H. Ambient air pollution and respiratory emergency department visits. *Epidemiology.* 2005 Mar;16(2):164-74.

55. Peters A, Dockery DW, Heinrich J, Wichmann HE. Short-term effects of particulate air pollution on respiratory morbidity in asthmatic children. *Eur Respir J.* 1997 Apr;10(4):872 -9. (citace 1997a)

56. Peters A, Dockery DW, Heinrich J, Wichmann HE. Medication use modifies the health effects of particulate sulfate air pollution in children with asthma. *Environ Health Perspect.* 1997 Apr;105(4):430–5. (citace 1997b)

57. Peters A, von Klot S, Berglind N, Hörmann A, Löwel H, Nyberg F, Pekkanen J, Perucci CA, Stafoggia M, Sunyer J, Tiittanen P, Forastiere F. Comparison of different methods in analyzing short-term air pollution effects in a cohort study of susceptible individuals. *Epidemiologic Perspectives & Innovations* 2006 Aug; 3:10. Dostupné z: <http://epi-perspectives.biomedcentral.com/articles/10.1186/1742-5573-3-10> [cit. 13.9.2016]

58. Petrů, Vít. Kožní testování v alergologii. Příloha zdravotnických novin: Lékařské listy. 2014/3. Dostupné elektronicky: <http://zdravi.euro.cz/clanek/priloha-lekarske-listy/kozni-testovani-v-alergologii-474776> [cit.9.9.2016]

59. Pohunek P, Svobodová T. Průduškové astma v dětském věku. Maxdorf, 2013 (2. vyd.).

60. Pope III CA, Schwartz J. Time series for the analysis of pulmonary health data. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996; (154):S229-S233.

61. R Development Core Team, /R: A Language and Environment for Statistical Computing/, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2015. URL <http://www.R-project.org/> <<http://www.r-project.org/>> [cit. 3.7.2015]

62. REVIHAAP - Review of evidence on health aspects of air pollution – REVIHAAP project: final technical report. WHO/Europe, 2013. Dostupné on-line <http://www.euro.who.int/en/health-topics/environment-and-health/air-quality/publications/2013/review-of-evidence-on-health-aspects-of-air-pollution-revihaap-project-final-technical-report> [cit. 30.8.2016]

63. Samoli E, Nastos PT, Paliatsos AG, Katsouyanni K, Priftis KN. Acute effects of air pollution on pediatric asthma exacerbation: evidence of association and effect modification. *Environ Res.* 2011 Apr;111(3):418-24.

64. Sázellová P, Kasicka V, Koval D, Kilár F, Knopp D, Peltre G. Analysis of water extracts from airborne dust samples by capillary isotachopheresis. *J Chromatogr A.* 2003 Mar 21;990(1-2):303-9.

65. Schatz M, Sorkness CA, Li JT, Marcus P, Murray JJ, Nathan RA, Kosinski M, Pendergraft TB, Jhingran P. Asthma Control Test: reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Mar;117(3):549-56.
66. Schildcrout JS, Sheppard L, Lumley T, Slaughter JC, Koenig JQ, Shapiro GG. Ambient air pollution and asthma exacerbations in children: an eight-city analysis. *Am J Epidemiol*. 2006 Sep 15;164(6):505-17.
67. Schindler C, Keidel D, Gerbase MW, Zemp E, Bettschart R, Brändli O, Brutsche MH, Burdet L, Karrer W, Knöpfli B, Pons M, Rapp R, Bayer-Oglesby L, Künzli N, Schwartz J, Liu LJ, Ackermann-Lieblich U, Rochat T; SAPALDIA Team. Improvements in PM10 exposure and reduced rates of respiratory symptoms in a cohort of Swiss adults (SAPALDIA). *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 Apr 1;179(7):579-87.
68. Segala C, Fauroux B, Just J, Pascual L, Grimfeld A, Neukirch F. Short-term effect of winter air pollution on respiratory health of asthmatic children in Paris. *Eur Respir J*. 1998 Mar;11(3):677-85.
69. Sorkness CA, Schatz M, Li JT, Nathan RA, Murray JJ, Marcus P, Kosinski M, Pendergraft TB, Jhingran P. Assessing the relative contribution of the Asthma Control Test™ and spirometry in predicting asthma control. *J Allergy Clin Immunol* 2004 Feb;113(2,Suppl):S279.
70. Steadman RG. Norms of apparent temperature in Australia. *Aust Meteorol Mag*. 1994;43(1):1-16.
71. Stroup, WW. Generalized Linear Mixed Models. CRC Press. 2012.
72. Soukup P. Nesprávná užívání statistické významnosti a jejich možná řešení. *Data a výzkum - SDA Info*. 2010; 4(2): 77-104.
73. Sunyer J, Atkinson R, Ballester F, Le Tertre A, Ayres J, Forastiere F, Forsberg B, Vonk J, Bisanti L, Anderson R, Schwartz J, Katsouyanni K. Respiratory effects of sulphur dioxide: a hierarchical multicity analysis in the APHEA 2 study. *Occup Environ Med*. 2003 Aug; 60(8): e2.
74. Šlachťová H, Kůsová J. Zdravotní dopady znečištěného ovzduší v ostravsko-karvinské oblasti. *Ochrana ovzduší*. 2008;(5-6):24-32.
75. Tecer LH, Alagha O, Karaca F, Tuncel G, Eldes N. Particulate matter (PM(2.5), PM(10-2.5), and PM(10)) and children's hospital admissions for asthma and respiratory diseases: a bidirectional case-crossover study. *J Toxicol Environ Health A*. 2008;71(8):512-20.
76. Tomanová M. Václav Žilka a jeho úsilí o využití zobcové flétny při léčení astmatu. 2008. Bakalářská práce. MU Brno. Dostupné on-line: https://is.muni.cz/th/23016/ff_b/Bakalarka.pdf [cit.4.9.2016]
77. Tzivian L. Outdoor air pollution and asthma in children. *J Asthma*. 2011 Jun;48(5):470-81.
78. Ufireg final report 2014 – dostupné on-line http://www.ufireg-central.eu/files/Downloads/UFIREG_Handbook_2014_final.pdf [cit. 30.8.2016]

79. Ufireg, <http://www.ufireg-central.eu/index.php/about-the-topic03> [cit. 30.8.2016]
80. Velická H, Keder J, Brabec M, Malý M, Puklová V, Kazmarová H. Short-term effects of ambient air pollution on asthma symptoms in children. 6.-10.9.2015, Basel. Tropical Medicine and International Health. 2015, 20 (Suppl. 1), s. 264. ISSN 1360-2276. [Elektronický dokument]. Dostupné z: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/tmi.12574/epdf>. (citace 2015a)
81. Velická H, Puklová V, Keder J, Brabec M, Malý M, Bobák M et al. Asthma exacerbations and symptom variability in children due to short-term ambient air pollution changes in Ostrava, Czech Republic. Cent Eur J Public Health 2015; 23(4):292-98. (citace 2015b)
82. Venables WN, Smith DM, the R Core Team. An Introduction to R. Notes on R: A Programming Environment for Data Analysis and Graphics Version 3.2.2 (2015-08-14) [Elektronický dokument] Dostupné na R-console RGUI (64 bit) ze záložky Help>Manuals (in PDF)> Introduction to R jako R-intro.pdf
83. Vondra V, Malý M, Vondrová I, Brejchová M. Výsledky testu aktivity (kontroly) astmatu - Results of Asthma Control Test (ACT). Alergie. 2006;8(4):285-90.
84. Weinmayr G, Romeo E, De Sario M, Weiland SK, Forastiere F. Short-term effects of PM₁₀ and NO₂ on respiratory health among children with asthma or asthma-like symptoms: a systematic review and meta-analysis. Environ Health Perspect. 2010 Apr;118(4):449-57.
85. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. Nat Med. 2012 May 4;18(5):716-25.
86. WHO Air Quality Guidelines for Europe. WHO Regional Office for Europe. Copenhagen Denmark, 2000. Second Edition.
87. WHO Air Quality Guidelines global update 2005. Elektronický dokument http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/78638/E90038.pdf [cit.20.9.2016]
88. Wood SN. Generalized Additive Models: An Introduction with R. Chapman and Hall/CRC, New York, 2006
89. Zákon č. 201/2012 Sb., o ochraně ovzduší, ze dne 2. května 2012. Sbírka zákonů České republiky. 2012, částka 69, s. 2786-2847.
90. Zvára K. Základy statistiky v prostředí R. Karolinum, Praha 2013
91. Zvárová J, Malý M. (eds.) Statistické metody v epidemiologii – svazek 1. Karolinum, Praha 2003
92. Zvárová J, Malý M. (eds.) Statistické metody v epidemiologii – svazek 2. Karolinum, Praha 2003
93. Zvárová J. Základy statistiky pro biomedicínské obory. Karolinum, Praha 2011

7. PŘÍLOHY

- 1) Test kontroly astmatu
- 2) Asthma Diary (A tool for tracking symptoms), Asthma Foundation
- 3) Community Pediatric Asthma Service Asthma Diary, Alberta Health Services
- 4) Asthma Diary (ICAS)
- 5) Asthma Diary organizace Kids Health
- 6) Deník dítěte ve Studii Astma v Ostravě, jež je základem této disertační práce
- 7) Deník dospělého ve Studii Astma v Ostravě, jež je základem této disertační práce

TEST KONTROLY ASTMATU

1. Po jak dlouhou dobu za poslední 4 týdny Vám astma bránilo ve Vaší běžné činnosti v práci, ve škole, nebo doma?

Po celou dobu	1
Většinu doby	2
Určitou část doby	3
Krátkou dobu	4
Žádnou dobu	5

2. Jak často jste za poslední 4 týdny měl(a) pocit ztíženého dýchání či krátkého dechu?

Častěji než jednou denně	1
Jednou za den	2
3x až 6x za týden	3
1x nebo 2x za týden	4
Vůbec ne	5

3. Jak často Vás za poslední 4 týdny probudil v noci nebo ráno(dříve, než jste zvyklý(á) příznaky astmatu (hvízdavé dýchání, kašlání, ztížené dýchání/ krátký dech, tlak nebo bolest na hrudi)?

4 nebo více nocí za týden	1
2 až 3 noci za týden	2
Jednou za týden	3
Jednou nebo dvakrát	4
Vůbec ne	5

4. Jak často jste za poslední 4 týdny užil(a) inhalační úlevový lék?

3x nebo vícrát za den	1
1x nebo 2x za den	2
2x nebo 3x za týden	3
Jednou za týden nebo méně	4
Vůbec ne	5

5. Jak byste zhodnotil(a) kontrolu svého astmatu za poslední 4 týdny?

Žádná kontrola	1
Špatná kontrola	2
Částečná kontrola	3
Dobrá kontrola	4
Úplná kontrola	5

Celkový výsledek:

Asthma Diary

A tool for tracking symptoms



Here is a tool you can use to track your asthma symptoms. You can also record and identify your asthma triggers, which are the things that set off asthma symptoms or asthma attacks. Print this page and make copies you can write on each week. Or, if you prefer, just use it as a guideline for the kinds of information you need to record in your own asthma diary or notebook.

DATE	AM/PM	TRIGGERS	RATE/SYMPTOMS	MEDICINE TAKEN AND RESPONSE
			<input type="checkbox"/> Cough <input type="checkbox"/> Wheeze <input type="checkbox"/> Short of breath <input type="checkbox"/> Tightness <input type="checkbox"/> Other:	
			<input type="checkbox"/> Cough <input type="checkbox"/> Wheeze <input type="checkbox"/> Short of breath <input type="checkbox"/> Tightness <input type="checkbox"/> Other:	
			<input type="checkbox"/> Cough <input type="checkbox"/> Wheeze <input type="checkbox"/> Short of breath <input type="checkbox"/> Tightness <input type="checkbox"/> Other:	
			<input type="checkbox"/> Cough <input type="checkbox"/> Wheeze <input type="checkbox"/> Short of breath <input type="checkbox"/> Tightness <input type="checkbox"/> Other:	
			<input type="checkbox"/> Cough <input type="checkbox"/> Wheeze <input type="checkbox"/> Short of breath <input type="checkbox"/> Tightness <input type="checkbox"/> Other:	
			<input type="checkbox"/> Cough <input type="checkbox"/> Wheeze <input type="checkbox"/> Short of breath <input type="checkbox"/> Tightness <input type="checkbox"/> Other:	
			<input type="checkbox"/> Cough <input type="checkbox"/> Wheeze <input type="checkbox"/> Short of breath <input type="checkbox"/> Tightness <input type="checkbox"/> Other:	

*Use this scale to rate your symptoms: 0=None; 1=Mild; 2=Moderate; 3=Severe; 4=Emergency

Physician/Educator Name:

[illegible]

Symptom Score				
Cough	Wheeze	Shortness of Breath	Activity	Sleep
0 None	0 None	0 Never	0 Normal	0 Sleep through night
1 Sometimes	1 Mild	1 Some with activity	1 Limited	1 Wheeze or cough while sleeping
2 Often	2 Moderate	2 Often with activity	2 Very Limited	2 Restless; awakens often
3 All the time	3 Severe	3 All the time, even at rest	3 Unable to do daily activities	3 Awake most of night



Today's Date: / /

7. Medicines: For each medicine listed below, circle 'Yes' if you used that medicine today. Circle 'No' if you did not use the medicine today.

[illegible]

Asthma Diary

A weekly journal to record your asthma symptoms, peak flows, and the amount of medicine you took

Name:	
Week of:	

SYMPTOMS

Use a check mark to show when you had symptoms.

	Mon		Tues		Wed		Thurs		Fri		Sat		Sun	
	day	night	day	night	day	night	day	night	day	night	day	night	day	night
Cough														
Wheeze														
Breathing Problems														

PEAK FLOW READINGS

Write your peak flow readings in the corresponding color zone.

Mon		Tues		Wed		Thurs		Fri		Sat		Sun	
day	night	day	night	day	night	day	night	day	night	day	night	day	night

MEDICINE

List your medicines and the number of times you took them each day.

Medicine Name	Mon	Tues	Wed	Thurs	Fri	Sat	Sun

© 1995–2016 The Nemours Foundation. All rights reserved.

Images provided by iStock, Getty Images, Corbis, Veer, Science Photo Library, Science Source Images, Shutterstock, and Clipart.com

KidsHealth.org

The most-visited site
devoted to children's health and development

KidsHealth
from Nemours

Štítek respondenta

DENÍK DÍTĚTE

Týden č. 7 od 9. 12. 2013 do 15. 12. 2013

	Obtíže Vašeho dítěte (zaškrtněte, prosím, vše, co platí)	Závažnost obtíží (tě nejhorší)	Počet dávek léku navíc	Omezení denních aktivit	Kontakt lékaře pro zhoršení obtíží	Související absence ve škole	Víte, co obtíže Vašeho dítěte způsobilo? (napíšte, co)
Pondělí	<input type="checkbox"/> Kašel <input type="checkbox"/> Hvízdavé dýchání <input type="checkbox"/> Ztížené dýchání <input type="checkbox"/> Pálení sliznic (oči, nos, krk) <input type="checkbox"/> Žádné obtíže	<input type="checkbox"/> Mírné <input type="checkbox"/> Střední <input type="checkbox"/> Silné		<input type="checkbox"/> Doma <input type="checkbox"/> Ve škole <input type="checkbox"/> Sport	<input type="checkbox"/> Ano <input type="checkbox"/> Ne	<input type="checkbox"/> Ano <input type="checkbox"/> Ne	<input type="checkbox"/> Vím <input type="checkbox"/> Odhaduji <input type="checkbox"/> Nevím
Úterý	<input type="checkbox"/> Kašel <input type="checkbox"/> Hvízdavé dýchání <input type="checkbox"/> Ztížené dýchání <input type="checkbox"/> Pálení sliznic (oči, nos, krk) <input type="checkbox"/> Žádné obtíže	<input type="checkbox"/> Mírné <input type="checkbox"/> Střední <input type="checkbox"/> Silné		<input type="checkbox"/> Doma <input type="checkbox"/> Ve škole <input type="checkbox"/> Sport	<input type="checkbox"/> Ano <input type="checkbox"/> Ne	<input type="checkbox"/> Ano <input type="checkbox"/> Ne	<input type="checkbox"/> Vím <input type="checkbox"/> Odhaduji <input type="checkbox"/> Nevím
Středa	<input type="checkbox"/> Kašel <input type="checkbox"/> Hvízdavé dýchání <input type="checkbox"/> Ztížené dýchání <input type="checkbox"/> Pálení sliznic (oči, nos, krk) <input type="checkbox"/> Žádné obtíže	<input type="checkbox"/> Mírné <input type="checkbox"/> Střední <input type="checkbox"/> Silné		<input type="checkbox"/> Doma <input type="checkbox"/> Ve škole <input type="checkbox"/> Sport	<input type="checkbox"/> Ano <input type="checkbox"/> Ne	<input type="checkbox"/> Ano <input type="checkbox"/> Ne	<input type="checkbox"/> Vím <input type="checkbox"/> Odhaduji <input type="checkbox"/> Nevím
Čtvrtek	<input type="checkbox"/> Kašel <input type="checkbox"/> Hvízdavé dýchání <input type="checkbox"/> Ztížené dýchání <input type="checkbox"/> Pálení sliznic (oči, nos, krk) <input type="checkbox"/> Žádné obtíže	<input type="checkbox"/> Mírné <input type="checkbox"/> Střední <input type="checkbox"/> Silné		<input type="checkbox"/> Doma <input type="checkbox"/> Ve škole <input type="checkbox"/> Sport	<input type="checkbox"/> Ano <input type="checkbox"/> Ne	<input type="checkbox"/> Ano <input type="checkbox"/> Ne	<input type="checkbox"/> Vím <input type="checkbox"/> Odhaduji <input type="checkbox"/> Nevím
Pátek	<input type="checkbox"/> Kašel <input type="checkbox"/> Hvízdavé dýchání <input type="checkbox"/> Ztížené dýchání <input type="checkbox"/> Pálení sliznic (oči, nos, krk) <input type="checkbox"/> Žádné obtíže	<input type="checkbox"/> Mírné <input type="checkbox"/> Střední <input type="checkbox"/> Silné		<input type="checkbox"/> Doma <input type="checkbox"/> Ve škole <input type="checkbox"/> Sport	<input type="checkbox"/> Ano <input type="checkbox"/> Ne	<input type="checkbox"/> Ano <input type="checkbox"/> Ne	<input type="checkbox"/> Vím <input type="checkbox"/> Odhaduji <input type="checkbox"/> Nevím
Sobota	<input type="checkbox"/> Kašel <input type="checkbox"/> Hvízdavé dýchání <input type="checkbox"/> Ztížené dýchání <input type="checkbox"/> Pálení sliznic (oči, nos, krk) <input type="checkbox"/> Žádné obtíže	<input type="checkbox"/> Mírné <input type="checkbox"/> Střední <input type="checkbox"/> Silné		<input type="checkbox"/> Doma <input type="checkbox"/> Ve škole <input type="checkbox"/> Sport	<input type="checkbox"/> Ano <input type="checkbox"/> Ne	<input type="checkbox"/> Ano <input type="checkbox"/> Ne	<input type="checkbox"/> Vím <input type="checkbox"/> Odhaduji <input type="checkbox"/> Nevím
Neděle	<input type="checkbox"/> Kašel <input type="checkbox"/> Hvízdavé dýchání <input type="checkbox"/> Ztížené dýchání <input type="checkbox"/> Pálení sliznic (oči, nos, krk) <input type="checkbox"/> Žádné obtíže	<input type="checkbox"/> Mírné <input type="checkbox"/> Střední <input type="checkbox"/> Silné		<input type="checkbox"/> Doma <input type="checkbox"/> Ve škole <input type="checkbox"/> Sport	<input type="checkbox"/> Ano <input type="checkbox"/> Ne	<input type="checkbox"/> Ano <input type="checkbox"/> Ne	<input type="checkbox"/> Vím <input type="checkbox"/> Odhaduji <input type="checkbox"/> Nevím

Mělo Vaše dítě v tomto týdnu zvýšenou teplotu (horečku), nebo virózu (i bez teploty)? ☐ Ano ☐ Ne

Štítek respondenta

DENÍK

Týden č. 7 od 9. 12. 2013 do 15. 12. 2013

	Obtíže (zaškrtněte, prosím, vše, co platí)	Závažnost obtíží (tě nejhorší)	Počet dávek léku navíc	Omezení denních aktivit	Kontakt lékaře pro zhoršení obtíží	Související absence v práci / ve škole	Víte, co Vaše obtíže způsobilo? (napíšte, co)
Pondělí	<input type="checkbox"/> Kašel <input type="checkbox"/> Hvízdavé dýchání <input type="checkbox"/> Ztížené dýchání <input type="checkbox"/> Pálení sliznic (oči, nos, krk) <input type="checkbox"/> Žádné obtíže	<input type="checkbox"/> Mírné <input type="checkbox"/> Střední <input type="checkbox"/> Silné		<input type="checkbox"/> Doma <input type="checkbox"/> V práci / škole <input type="checkbox"/> Sport	<input type="checkbox"/> Ano <input type="checkbox"/> Ne	<input type="checkbox"/> Ano <input type="checkbox"/> Ne	<input type="checkbox"/> Vím <input type="checkbox"/> Odhaduji <input type="checkbox"/> Nevím
Úterý	<input type="checkbox"/> Kašel <input type="checkbox"/> Hvízdavé dýchání <input type="checkbox"/> Ztížené dýchání <input type="checkbox"/> Pálení sliznic (oči, nos, krk) <input type="checkbox"/> Žádné obtíže	<input type="checkbox"/> Mírné <input type="checkbox"/> Střední <input type="checkbox"/> Silné		<input type="checkbox"/> Doma <input type="checkbox"/> V práci / škole <input type="checkbox"/> Sport	<input type="checkbox"/> Ano <input type="checkbox"/> Ne	<input type="checkbox"/> Ano <input type="checkbox"/> Ne	<input type="checkbox"/> Vím <input type="checkbox"/> Odhaduji <input type="checkbox"/> Nevím
Středa	<input type="checkbox"/> Kašel <input type="checkbox"/> Hvízdavé dýchání <input type="checkbox"/> Ztížené dýchání <input type="checkbox"/> Pálení sliznic (oči, nos, krk) <input type="checkbox"/> Žádné obtíže	<input type="checkbox"/> Mírné <input type="checkbox"/> Střední <input type="checkbox"/> Silné		<input type="checkbox"/> Doma <input type="checkbox"/> V práci / škole <input type="checkbox"/> Sport	<input type="checkbox"/> Ano <input type="checkbox"/> Ne	<input type="checkbox"/> Ano <input type="checkbox"/> Ne	<input type="checkbox"/> Vím <input type="checkbox"/> Odhaduji <input type="checkbox"/> Nevím
Čtvrtek	<input type="checkbox"/> Kašel <input type="checkbox"/> Hvízdavé dýchání <input type="checkbox"/> Ztížené dýchání <input type="checkbox"/> Pálení sliznic (oči, nos, krk) <input type="checkbox"/> Žádné obtíže	<input type="checkbox"/> Mírné <input type="checkbox"/> Střední <input type="checkbox"/> Silné		<input type="checkbox"/> Doma <input type="checkbox"/> V práci / škole <input type="checkbox"/> Sport	<input type="checkbox"/> Ano <input type="checkbox"/> Ne	<input type="checkbox"/> Ano <input type="checkbox"/> Ne	<input type="checkbox"/> Vím <input type="checkbox"/> Odhaduji <input type="checkbox"/> Nevím
Pátek	<input type="checkbox"/> Kašel <input type="checkbox"/> Hvízdavé dýchání <input type="checkbox"/> Ztížené dýchání <input type="checkbox"/> Pálení sliznic (oči, nos, krk) <input type="checkbox"/> Žádné obtíže	<input type="checkbox"/> Mírné <input type="checkbox"/> Střední <input type="checkbox"/> Silné		<input type="checkbox"/> Doma <input type="checkbox"/> V práci / škole <input type="checkbox"/> Sport	<input type="checkbox"/> Ano <input type="checkbox"/> Ne	<input type="checkbox"/> Ano <input type="checkbox"/> Ne	<input type="checkbox"/> Vím <input type="checkbox"/> Odhaduji <input type="checkbox"/> Nevím
Sobota	<input type="checkbox"/> Kašel <input type="checkbox"/> Hvízdavé dýchání <input type="checkbox"/> Ztížené dýchání <input type="checkbox"/> Pálení sliznic (oči, nos, krk) <input type="checkbox"/> Žádné obtíže	<input type="checkbox"/> Mírné <input type="checkbox"/> Střední <input type="checkbox"/> Silné		<input type="checkbox"/> Doma <input type="checkbox"/> V práci / škole <input type="checkbox"/> Sport	<input type="checkbox"/> Ano <input type="checkbox"/> Ne	<input type="checkbox"/> Ano <input type="checkbox"/> Ne	<input type="checkbox"/> Vím <input type="checkbox"/> Odhaduji <input type="checkbox"/> Nevím
Neděle	<input type="checkbox"/> Kašel <input type="checkbox"/> Hvízdavé dýchání <input type="checkbox"/> Ztížené dýchání <input type="checkbox"/> Pálení sliznic (oči, nos, krk) <input type="checkbox"/> Žádné obtíže	<input type="checkbox"/> Mírné <input type="checkbox"/> Střední <input type="checkbox"/> Silné		<input type="checkbox"/> Doma <input type="checkbox"/> V práci / škole <input type="checkbox"/> Sport	<input type="checkbox"/> Ano <input type="checkbox"/> Ne	<input type="checkbox"/> Ano <input type="checkbox"/> Ne	<input type="checkbox"/> Vím <input type="checkbox"/> Odhaduji <input type="checkbox"/> Nevím

Měl(a) jste v tomto týdnu zvýšenou teplotu (horečku), nebo virózu (i bez teploty)? ☐ Ano ☐ Ne